

На правах рукописи

ДАЛЬНИКОВСКАЯ ЛУИЗА АРТУРОВНА
ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С
УКОРОЧЕННОЙ ШЕЙКОЙ МАТКИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научные руководители:

доктор медицинских наук Новикова Светлана Викторовна
доктор медицинских наук Будыкина Татьяна Сергеевна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета

Тетрашвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель 2-го акушерского отделения патологии беременности.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2022 г., в _____ ч. на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В современном акушерстве одной из важных проблем остаётся истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая в 40% наблюдений является причиной очень ранних преждевременных родов (Доброхотова Ю.Э., 2015). Предпосылкой к росту числа преждевременных родов (ПР) является бессимптомное течение ИЦН, поздняя постановка диагноза и несвоевременное начало терапии.

Основным методом диагностики ИЦН является трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия. Вне беременности достоверных способов диагностики ИЦН нет. Только анамнез беременной, указывающий на поздние потери беременности по причине несостоятельности шейки матки, является основанием для поиска начальных признаков ИЦН на малом сроке данной беременности. Таким образом, своевременная оценка факторов риска и своевременная коррекция ИЦН становятся основными способами снижения частоты ПР.

Около 40% ПР и около 80% случаев преждевременного излития околоплодных вод обусловлены инфекционным фактором и большая их часть ассоциирована с ИЦН (Rabilloud M. et al, 2016; Kindinger L.M. et al., 2017).

Учитывая, что для поздних выкидышей и ПР, ассоциированных с ИЦН, более характерен инфекционный генез, общепринятых патогенетически обоснованных методов диагностики ИЦН на сегодняшний день нет.

Говоря о распространённости ИЦН и ПР в Российской Федерации, нельзя не затронуть экономическую составляющую данной проблемы. Понимание этиологии и генеза ИЦН, раннее выявление факторов риска невынашивания беременности (НБ) на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки гестации и своевременные профилактические меры экономически более выгодны, чем выхаживание недоношенных детей (Жукова Э.В. и соавт., 2017; Кравченко Е. Н. и соавт., 2020).

Поскольку частота ПР продолжает расти, то своевременная оценка факторов риска, раннее выявление причин данного осложнения гестации, а также раннее выявление ИЦН, остаётся актуальной проблемой современного акушерства (Jarde A et al., 2017, Kyvernitakis I. et al., 2018). Согласно статистическим данным последних десятилетий частота ПР достаточно высока во всех странах. В нашей стране достигает 12% (Ходжаева З.С. и соавт., 2016). Самой распространённой причиной младенческой

смертности является недоношенность. Известно, что вероятность относительно благоприятного перинатального исхода прямо пропорциональна сроку гестации при рождении. Наиболее критическими и прогностически неблагоприятными считаются сроки 22 - 27 недель гестации, когда перинатальная смертность наиболее высока (Aune D. et al., 2017, Кравченко Е. Н. и соавт., 2020).

Таким образом, ПР являются не только медицинской, но и социальной проблемой, для решения которой необходимы серьёзные материальные затраты, позволяющие улучшить качество жизни недоношенных детей. Высокая перинатальная смертность и младенческая заболеваемость при этом требуют поиска новых методов диагностики и профилактики. Необходимость более детального изучения причин формирования ИЦН и методов своевременной диагностики укорочения шейки матки, а также дифференцированного патогенетического подхода к коррекции ИЦН очевидна.

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов путём оптимизации диагностических мероприятий и обоснованной тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

Задачи исследования

1. Уточнить особенности соматического здоровья у беременных с укороченной шейкой матки;
2. Выявить корреляцию между длиной шейки матки, определяемой при УЗИ-цервикометрии, репродуктивным анамнезом, сроком завершения беременности и методом проводимого лечения (хирургическая коррекция, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон);
3. Оценить значимость биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) для оптимизации тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки;
4. Исследовать уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2R) для прогнозирования исхода беременности и решения вопроса о проведении антибактериальной терапии у беременных с ИЦН;
5. Определить значение реактантов острой фазы воспалительного процесса (ФН, С-РБ, ферритин, ААГ, ААТ) для прогнозирования ИЦН и преждевременных родов;
6. Оценить состояние новорожденных, в зависимости от способа коррекции укороченной шейки матки у их матерей во время беременности;

7. Разработать алгоритм диагностических и лечебных мероприятий для беременных с укороченной шейкой матки на основе оптимизированного диагностического мониторинга.

Научная новизна

В результате исследования получены «биохимические» ориентиры, позволяющие дифференцированно проводить лечебные мероприятия в зависимости от анамнеза беременной, длины шейки матки и от уровней биохимических маркеров прерывания беременности.

Выявлена прогностическая значимость определения уровня ФН в сыворотке крови беременных с укороченной шейкой матки в начале второго триместра беременности. Помимо этого отмечена роль уровня ФН при выборе метода коррекции ИЦН.

Подтверждена связь между длиной шейки матки и состоянием детей при рождении, а также опровергнуто предположение о влиянии методов коррекции ИЦН на перинатальные исходы.

На основе полученных достоверных биохимических маркеров прерывания беременности, маркеров, отражающих степень выраженности воспалительного процесса, а также УЗ-признаков наличия инфекции разработан алгоритм ведения женщин с укороченной шейкой матки.

Теоретическая и практическая значимость

Объяснена связь персистенции инфекционного агента на формирование и течение ИЦН. На основе полученных данных разработаны методы лабораторной диагностики хронического воспалительного процесса, лежащего в основе формирования ИЦН. Выявлены УЗ-признаки инфекции, сопровождающие ИЦН и позволяющие дифференцировано подходить к выбору тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

Методология и методы исследования

Данное исследование выполнялось на базе акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Было обследовано 105 беременных, которые были разделены на три группы: в I группе (n=30) женщины с длиной шейки матки более 25 мм; во II группе (n=30) женщины с длиной шейки матки 20-25 мм; в III группе (n=45) беременных с длиной

шейки матки менее 20 мм. Выбор способа коррекции ИЦН был обоснован длиной шейки матки и особенностями акушерско-гинекологического анамнеза.

Помимо общеклинических методов обследования, объём исследования включал определение уровней биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки (матриксные мателлопротеиназы 2 и 9 (ММП-2, ММП-9), протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3)), белков острой фазы воспаления (плазменный фибронектин (ФН), С-реактивный белок (С-РБ), ферритин, α -1-антитрипсин (ААТ), α -1-гликопротеид (ААГ)), цитокинов (интерлейкин-6 (IL-6), рецептор интерлейкина-2 (IL-2R)) и гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) в сыворотке крови. Исследование проводилось трижды за время беременности в сроки гестации 11-14 недель (первый скрининг), 18 – 22 недели (второй скрининг), 26 – 28 недель.

Положения выносимые на защиту

1. Основными факторами риска укорочения шейки матки во время беременности является наличие ИЦН и/или поздних репродуктивных потерь в анамнезе. Среди соматических заболеваний особое значение имеет варикозное расширение вен, что относится к висцеральным маркерам дисплазии соединительной ткани и косвенно указывает на нарушение процессов коллагенообразования. Своевременная оценка факторов риска и своевременная коррекция ИЦН являются основными способами снижения частоты ПР.

2. В начале II триместра беременности определение уровней биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) в крови беременных с укороченной шейкой матки не имеет прогностического значения для оценки риска формирования ИЦН. Начиная с 18 недель гестации повышение концентрации данных маркеров в сыворотке крови у беременных имеет диагностическое значение и позволяет оптимизировать тактику ведения, поскольку укорочение шейки матки менее 30 мм не всегда связано с формированием ИЦН.

3. Повышение уровня цитокинов (IL-6, IL-2R) связано с высоким риском ПР при ИЦН и позволяет судить об адекватности иммунного ответа. Повышение уровня цитокинов индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Среди реактантов острой фазы наиболее эффективным ранним критерием ИЦН в начале II триместра беременности является повышение уровня сывороточного фибронектина. Снижение

концентрации ФН в сыворотке крови беременных при наложении швов на шейку матки свидетельствует о его вовлечении в репаративный процесс и создание первичного каркаса для обеспечения необходимого минимума механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития.

4. Учитывая антиремоделирующий эффект прогестерона на шейку матки исследование гормональной функции ФПК позволяет скорректировать дозу микронизированного прогестерона в начале II триместра беременности у женщин с укороченной шейкой матки.

5. Имеется взаимосвязь между длиной шейки матки и тяжестью перинатальных исходов: частота врожденной инфекции у новорожденных возрастает по мере укорочения шейки матки. Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач исследования. Помимо этого, автор лично участвовал в ходе выполняемой работы на всех этапах, а именно сборе анамнеза, динамическом наблюдении и курации пациенток, назначении и проведении необходимой терапии. Диссертантом производилась оценка полученных результатов лабораторного и инструментального исследований. Автором лично создана и была заполнена единая база данных, а также частично выполнена статистическая обработка полученных результатов. На основании статистического анализа сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации, создан алгоритм обследования беременных с укорочением шейки матки.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счёт современных методов обследования, объёма исследования, а также статистической обработки материала. Математический анализ производился путём расчёта критерия Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йетса, Z-критерия (для качественных параметров), так и с помощью расчёта t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни (для количественных показателей). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. На основании полученных результатов исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация диссертации и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практическую работу и используются в акушерских отделениях, а также в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Результаты исследования были доложены на Пленуме Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Казань, 2020, онлайн формат), на XIV общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии» (Сочи, 2020 онлайн формат), на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020), на 40-й образовательной неделе, секция акушерство и гинекология «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Москва, 2020 онлайн формат), на VI междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2020 онлайн формат).

Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 25 мая 2021 года.

Публикации результатов

По теме исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, характеристику обследованных групп, глав с результатами собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который включает 150 источников, из них 66 отечественных, 84 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 105 беременных женщин в возрасте от 20 до 44 лет со сроком гестации 11-28 недель. Все женщины дали информированное согласие на

участие в исследовании на базе акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Критерии включения в исследование: наличие одноплодной беременности; наличие инфекционного заболевания урогенитального тракта в анамнезе и/или во время настоящей беременности; укорочение шейки матки, выявленное в результате ультразвукового исследования.

Критерии исключения: многоплодная беременность, женщины, перенесшие хирургическое вмешательство на матке и придатках, органическая патология репродуктивной системы (миома матки, кисты яичников), врожденные пороки развития плода, эндокринные и неврологические заболевания, пороки сердца.

Все беременные прошли полное клинико-лабораторное обследование. Клинический и биохимический анализы крови, определение уровня гормонов ФПК и уровня биохимических маркеров прерывания беременности проводилось трижды за время наблюдения, в сроки гестации: 11-14 недель (первый скрининг), 18 – 22 недели (второй скрининг), 26 – 28 недель. Биохимическое исследование крови включало определение белков острой фазы воспаления (ФН, С-РБ, ферритин, α -1-антитрипсин, α -1-гликопротеид), маркеров укорочения шейки матки (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3), а также определение уровней цитокинов (IL-6 и IL-2R).

Ретроспективно было произведено распределение пациенток на группы на основании длины шейки матки, установленной при проведении трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. В I группе длина шейки матки у беременных была не менее 25 мм (n=30). Большинство женщин этой группы получали монотерапию микронизированным прогестероном (70%). В 30% наблюдений проведена инвазивная коррекция ИЦН (30%). Во II группе длина шейки матки составила 20-24 мм (n=30). С целью коррекции ИЦН беременным в данной группе в 53,3% наблюдений был установлен акушерский пессарий, у 36,7% - проведена хирургическая коррекция и 10% получали монотерапию микронизированным прогестероном. В III группе длина шейки матки у беременных составила менее 20 мм (n=45), в связи с чем в 51,1% наблюдений проводилась хирургическая коррекция ИЦН и в 40% - был установлен акушерский пессарий. Из-за противопоказаний к проведению инвазивной коррекции (некупирующаяся симптоматика угрозы прерывания беременности) 8,9% беременных получали монотерапию микронизированным прогестероном (рис. 1).



Рисунок 1 – Лечебные технологии ИЦН

Таким образом, инвазивная коррекция ИЦН преимущественно проводилась во II и III группах, а терапия микронизированным прогестероном назначалась пациенткам всех групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценив соматический статус обследованных пациенток, было выявлено, что в I группе наиболее частым экстрагенитальным заболеванием было обострение хронического бронхита (16,7%). Во II группе с одинаковой частотой встречались обострение хронического пиелонефрита и варикозное расширение вен нижних конечностей (16,7%). В III группе наиболее частым экстрагенитальным заболеванием было варикозное расширение вен нижних конечностей (17,1%).

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощён наличием урогенитальной инфекции (УГИ), которая встречалась во всех группах. Было установлено, что инфекционными заболеваниями урогенитального тракта до наступления настоящей беременности страдали 88 из 105 (83,3%) обследованных женщин. В I группе УГИ в анамнезе были у 80% беременных, во II группе - у 83,3%, а в III группе - у 86,7% (рис. 2).

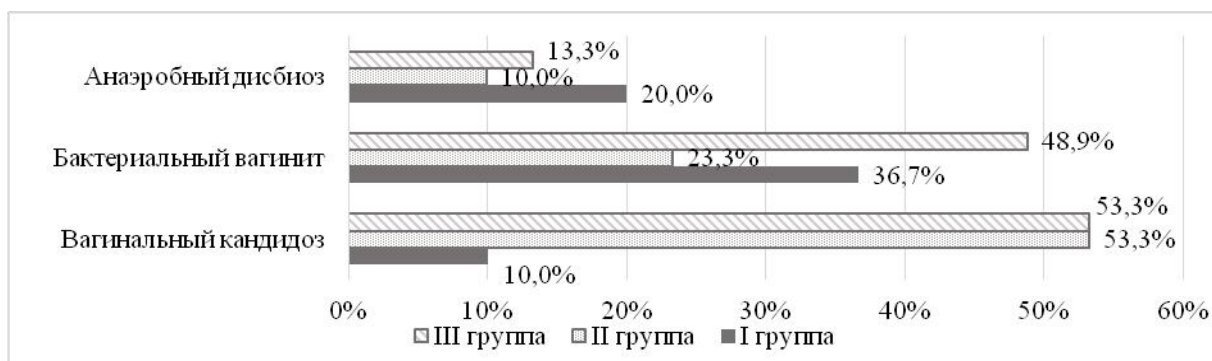


Рисунок 2 - Урогенитальные инфекции, выявленные у обследованных беременных

В структуре репродуктивного анамнеза у 20% выявлялась ИЦН, у 19% - поздние репродуктивные потери, 48,6% обследованным прежде проводилось выскабливание матки. В I группе ИЦН в анамнезе не отмечено, однако у 6,7% были поздние потери (поздний выкидыш и/или ПР), а выскабливание производилось у 43,3%. Во II группе предыдущая беременность осложнилась ИЦН у 23,3%, у 10% были поздние репродуктивные потери, выскабливание стенок полости матки производилось у 46,7%. В III группе акушерско-гинекологический анамнез был отягощён формированием ИЦН у 31,1%, наличием поздних репродуктивных потерь у 33,3% и выскабливанием стенок полости матки у 53,3% (табл. 1).

Таблица 1 - Анамнестические факторы риска формирования ИЦН у обследованных

Данные анамнеза	Средняя длина шейки матки, мм	Срок исхода гестации, нед.
ИЦН	18,8	34,3
Поздние выкидыши и/или ПР	19,2	34,1
Выскабливание стенок полости матки	21,1	36,4
УГИ	21,3	36,8

Негативного влияния на укорочение шейки матки и наступление ПР при наличии УГИ и выскабливания матки в анамнезе не обнаружено. В то же время поздние репродуктивные потери и ИЦН в анамнезе были ассоциированы с меньшей длиной шейки матки и более ранним сроком наступления родов. Как ИЦН, так и поздние репродуктивные потери в предыдущую беременность встречались значимо чаще у женщин II и III групп (ИЦН - $p_{I-II, I-III} < 0,05$, поздние репродуктивные потери - $p_{I-III, II-III} < 0,05$). Таким образом, поздние репродуктивные потери и ИЦН в анамнезе определяют как высокий риск укорочения шейки матки в данную беременность, так и риск досрочного завершения гестации.

Срок завершения данной беременности различался во всех группах и отмечена его связь с методом проводимой терапии ИЦН, которая базировалась на степени тяжести ИЦН. В I группе, где отсутствовали анамнестические отягощающие факторы и в 70% наблюдений имелась возможность для консервативной тактики, был наибольший срок родоразрешения ($38,6 \pm 0,3$ недель). Во II и III группах при наличии отягощающих анамнестических факторов, значительном укорочении шейки матки и при проведении преимущественно инвазивной коррекции, сроки завершения гестации были снижены. Во II группе при ПР (20%) они составляли $35,6 \pm 0,3$ нед., в III группе при ПР (28,9%) -

33±0,9 нед. При своевременных родах сроки родоразрешения зависели от предпринятой тактики ведения. Во II группе наибольший срок родоразрешения был у беременных, получавших только микронизированный прогестерон (40,2±0,1 недель) или в сочетании с хирургической коррекцией ИЦН (38,5±0,3 недель). В III группе наименьший срок родов был у беременных, получавших только микронизированный прогестерон, ввиду наличия противопоказаний к инвазивной коррекции ИЦН: 2 очень ранних ПР - 25 нед и 2 выкидыша - 20 нед. Срок родов у беременных III группы после инвазивной коррекции ИЦН был достоверно больше: хирургическая коррекция - 36,5±0,6 нед, акушерский пессарий - 37,6±0,7 нед.

Взаимосвязь длины шейки матки и уровня исследуемых биохимических маркеров в динамике

Для прогнозирования риска преждевременных родов при ИЦН были определены такие биохимические маркеры, как ММП-2, ММП-9, IGFBP-3 и проведён анализ взаимосвязи концентрации исследуемых маркеров в сыворотке крови, длины шейки матки и исхода беременности. В работе были определены референтные интервалы для биохимических маркеров укорочения шейки матки, на основании которых мы определяли повышение их концентрации в сыворотке крови у обследованных беременных.

Уровни биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) в начале II триместра беременности у беременных всех групп находились в пределах нормативных значений, что исключает их прогностическое значение как факторов укорочения шейки матки. Однако, к 18-22 неделям беременности во II – III группах отмечено увеличение уровней маркеров соответственно группам: ММП-2 на 17% - 14%, ММП-9 – на 17% - 12%, IGFBP-3 - на 12% - 40% (табл. 2).

Таблица 2 - Динамика уровня биохимических маркеров у обследованных всех групп

Б/х маркер Группы		I группа n=30		II группа n=30		III группа n=45	
		1 визит	3 визит	1 визит	3 визит	1 визит	3 визит
ММП-2, нг/мл	M±	106,6±	107,1±	124,8±	146,8±	120,8±	143,6±
	m	5,7	3,6	4,5*	4,8^	3,4**	4,5^^
	Me	109	102	126	153	124	152
	Min-max	74,53- 185,6	81,2- 145,7	75,78- 166,6	82,23- 190	75,78- 155,7	101,2- 191,2

Продолжение таблицы 2

ММП-9, нг/мл	M±	123,7±	121,3±	144,6±	158,7±	140,3±	159,5±
	m	7,0	4,1	5,2*	6,4^	4,2**	6,0^^
	Me	126	117	148	169	147	175
	Min-max	82,4- 217,8	89,3- 169,7	87,9- 193,2	96,2- 213,7	87,9- 190,23	106,8- 211,2
IGFBP-3, мкг/мл	M±	3,1±	4,3±	3,9±	4,9±	3,7±	5,9±
	m	0,2	0,3	0,3*	0,4	0,2	0,1^^
	Me	3,01	5,13	3,66	5,3	3,6	5,95
	Min-max	1,7- 5,3	1,84-5,99	0,887-6,9	0,78- 7,56	1,4- 6,92	4,1- 7,56

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p < 0,05$ между: * I и II группами, ** I и III группами; $p < 0,001$ между: ^ I и II группами, ^^ I и III группами. Референтные значения: ММП-2 - 97,5-137,5 нг/мл; ММП-9 - 112,7-156,8 нг/мл; IGFBP-3 - 2,2-4,8 мкг/мл.

Повышение уровня данных маркеров совпадало по времени с нарастанием клинической симптоматики и проведением инвазивной коррекции, что подчёркивает диагностическое значение данных параметров в дополнение к клинической картине.

Со сроком гестации отмечено повышение концентрации ММП-2, о чем свидетельствуют полученные результаты и что послужило основанием для проведения корреляционного анализа. Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале исследования и длиной шейки матки составил -0,259, что соответствует слабой силе обратной связи по шкале Чеддока, а в середине второго триместра соответствует умеренной силе обратной связи ($r_2 = -0,460$), в то время как в конце второго триместра беременности отмечена заметная сила обратной связи ($r_3 = -0,514$). Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале второго триместра и сроком исхода гестации у обследованных женщин составил -0,211 (слабая сила обратной связи), а в середине ($r_2 = -0,428$) и в конце ($r_3 = -0,401$) второго триместра беременности соответствует умеренной силе обратной связи.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что повышение уровня ММП-2 в конце второго триместра беременности коррелирует как с длиной шейки матки, так и со сроком родоразрешения.

Аналогичные данные получены и в отношении ММП-9. Взаимосвязь концентрации ММП-9 в сыворотке крови и срока родоразрешения соответствовала слабой силе обратной связи ($r_1 = -0,209$) при первом визите, а при втором и третьем визите - умеренной силе обратной связи ($r_2 = -0,383$, $r_3 = -0,476$, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что средний уровень ММП-9 повышался у

беременных II и III группы к концу второго триместра беременности, что определяет повышенный риск преждевременных родов при ИЦН.

В начале исследования уровень IGFBP-3 был несколько выше во II и III группах, однако значимое повышение отмечено лишь во II группе. В ходе исследования на втором и третьем этапах исследования наиболее значимое повышение уровня IGFBP-3 отмечено в III группе.

Корреляционный анализ показал наличие умеренной силы обратной связи между концентрацией IGFBP-3 в сыворотке крови беременных и длиной шейки матки в середине и в конце второго триместра ($r_2 = -0,429$, $r_3 = -0,398$). Срок родоразрешения также имел зависимость от концентрации IGFBP-3 - умеренная сила обратной связи была выявлена при всех трёх контрольных точках забора крови ($r_1 = -0,431$, $r_2 = -0,438$, $r_3 = -0,393$) (рис. 3).

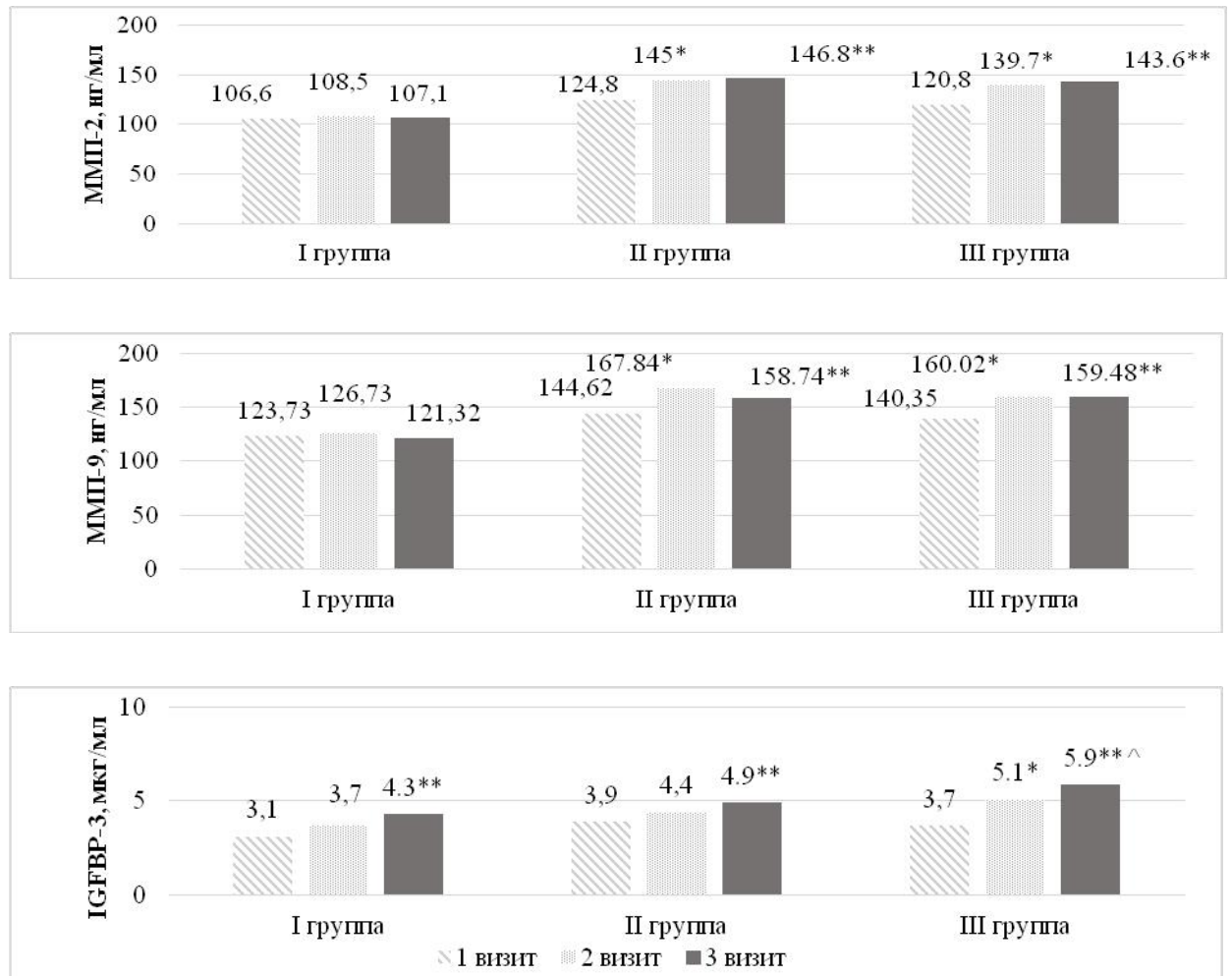


Рисунок 3 - Сравнение средних значений уровней биохимических маркеров

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами, ^2 и 3 визитами; ММП-2 во II группе $p_{1-2,1-3} < 0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3} < 0,001$; ММП-9 во II группе $p_{1-2} < 0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3} < 0,05$; IGFBP-3 в I группе $p_{1-3} < 0,001$; во II группе $p_{1-3} < 0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3,2-3} < 0,001$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня IGFBR-3 в сыворотке крови у беременных с укороченной шейкой матки является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с высоким риском ПР при ИЦН.

До 80% ИЦН ассоциировано с инфекционным фактором, поскольку при расширении и укорочении шейки матки барьерная функция цервикальной слизи утрачивается (Caloone J. et al., 2016). В ходе исследования нами также были выявлены УЗ-признаки наличия инфекции, из них наиболее значимыми определены «сладж» в области внутреннего зева (I гр. - 0, II гр. - 26,7%, III гр. - 35,6%) и взвесь в околоплодных водах (I гр. - 30% , II гр. - 30%, III гр. - 60%).

В данном исследовании с целью изучения особенностей воспалительного процесса при ИЦН, был исследован уровень цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин во втором триместре беременности, а именно уровень IL-6 и рецепторного комплекса IL-2R, позволяющего судить об адекватности иммунного ответа (табл. 3).

Таблица 3 - Динамика уровня цитокинов у обследованных всех групп

Цитокины Группы		I группа n=30		II группа n=30		III группа n=45	
		1 визит	3 визит	1 визит	3 визит	1 визит	3 визит
IL-6, пг/мл	M±	1,8±	2,2±	1,9±	2,8±	1,9±	3,0±
	m	0,1	0,1	0,1	0,2*	0,1	0,2^
	Me	1,89	1,99	1,78	2,35	1,98	2,32
	Min-max	0,6- 2,78	1,58- 3,87	0,8- 3,1	1,75- 6,85	0,8- 3,1	1,89- 5,87
IL-2R, пг/мл	M±	265,1±	282,2±	276,3±	402,8±	299±	402,5±
	m	10,4	15,4	19,1	26,8*	22,8	18,5^
	Me	266	253	251	377	298	383
	Min-max	180- 400	192- 443	128- 526	156- 656	111- 761	192- 682

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p < 0,05$ между: * I и II группами, ** I и III группами; $p < 0,001$ между: ^ I и III группами. Референтные значения: IL-6 - 1,5-2,1 пг/мл; IL-2R - 223-332 пг/мл.

У беременных II и III групп в крови обнаружено значимое повышение уровня IL-6 в 18-22 и в 26-28 недель беременности, что, согласно проведённому корреляционному анализу, соответствовало высокому риску ПР ($r_2 = -0,694$, $r_3 = -0,384$ (рис.4). В аналогичные сроки у них отмечено достоверное повышение уровня рецепторного

комплекса IL-2R, что также явилось свидетельством высокого риска ПР при ИЦН ($r_2 = -0,466$, $r_3 = -0,393$) (рис. 5).

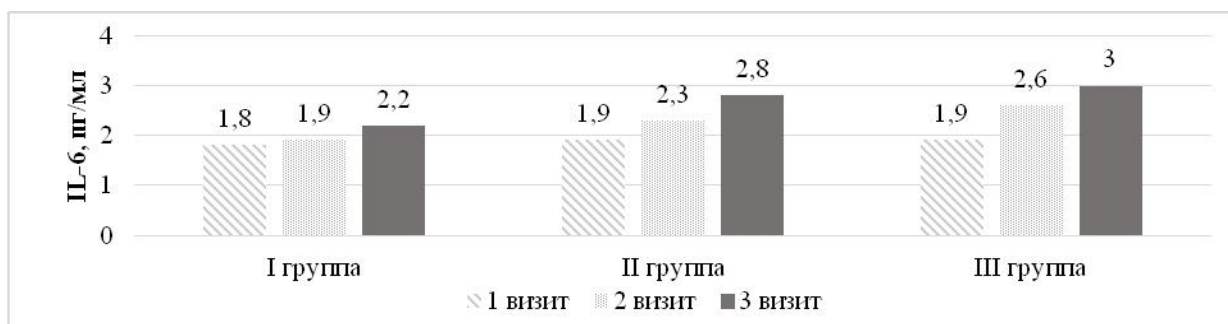


Рисунок 4 - Сравнение уровня IL-6 по группам в динамике исследования

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами; в I группе $p_{1-3} < 0,05$; во II группе $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$; в III группе $p_{1-2,1-3} < 0,001$.

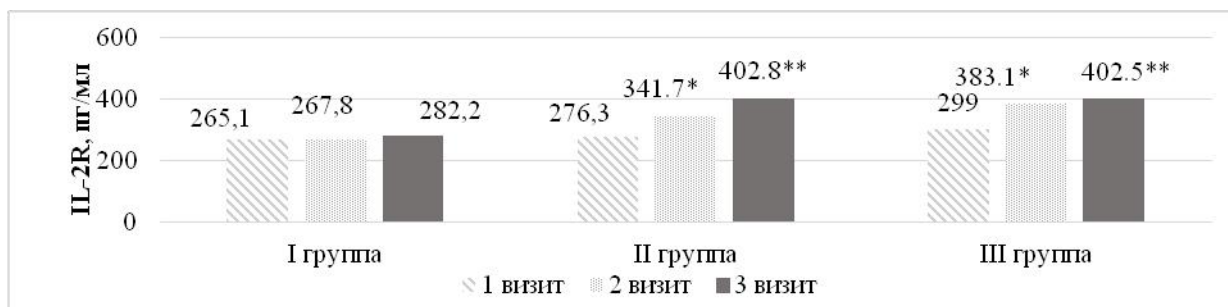


Рисунок 5 - Сравнение уровня IL-2R по группам в динамике исследования

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами; во II группе $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$; в III группе $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$.

С учётом выявленных факторов риска в соответствии с данными ультразвуковой диагностики, результатами цервикометрии и проводимой тактикой лечения обследованные беременные получали антибактериальные препараты: 36,7% - 70% - 75,6% по группам соответственно.

Воспалительный процесс — это местная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение. При воспалении, помимо местного ответа, существует системная реакция организма, которая характеризуется повышением уровня лейкоцитов и усилением синтеза белков острой фазы гепатоцитами, который индуцирован повышением уровня цитокинов. Учитывая, что ИЦН является следствием инфекционного процесса и то, что в данном исследовании было выявлено повышение уровня цитокинов во II - III группах, было решено изучить уровень «реактантов острой

фазы воспаления» в сыворотке крови обследованных женщин. Среди белков острой фазы воспаления наиболее эффективным ранним критерием ИЦН в начале II триместра беременности является уровень сывороточного фибронектина ($r_1 = -0,436$) (табл.4).

Таблица 4 - Динамика уровня фибронектина у обследованных всех групп

Группы		I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=45)	
		1 визит	3 визит	1 визит	3 визит	1 визит	3 визит
ФН, мг/д	M±	563,8±	808,7±	650,4±	774,9±	721,0±	787,3±
	m	28,5	22,9	24,7*	43,4	23,3^ **	32,9
	Me	544	816	644	775	767	803
	Min-max	367-854	630-1087	442-996	397-1309	385-946	401-1294

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p < 0,05$ между: * I и II группами, ** II и III группами; $p < 0,001$ между: ^ I и III группами. Референтные значения: 543-776 мг/дл.

В отношении прогнозирования ПР по уровню ФН связи не обнаружено. Однако корреляционный анализ позволил выявить связь уровня фибронектина с ПР в зависимости от тактики ведения. Так обнаружена зависимость от способа коррекции ИЦН: при хирургической коррекции сила связи составила $r_1 = -0,431$, при консервативной тактике - $r_1 = -0,654$, при установке акушерского пессария - $r_1 = -0,533$. Ослабление этой связи при наложении швов на шейку матки может свидетельствовать о вовлечении ФН в процесс формирования рубцовой ткани после проведения хирургической коррекции ИЦН (Шурыгина И.А. и соавт., 2016) (рис.6).

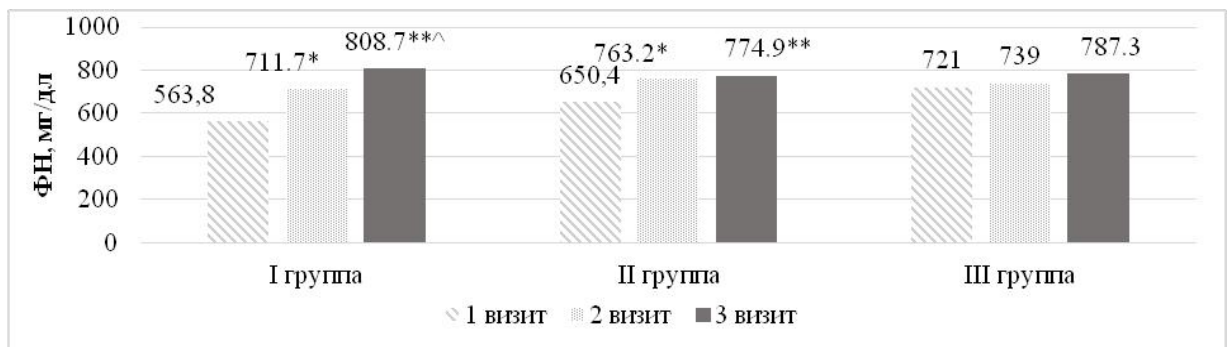


Рисунок 6 - Изменение уровня ФН в динамике у обследованных женщин

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами, ^2 и 3 визитами. В I группе $p_{1-2}, p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$; во II группе $p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$.

В конце II триместра беременности прогностически неблагоприятным признаком в отношении риска ПР является ААТ ($r_3 = -0,304$). Другие реактанты острой фазы воспаления не являются прогностическими признаками ПР.

Гормоны фетоплацентарного комплекса (ФПК) играют важную роль в развитии беременности, а их уровень влияет на течение беременности и внутриутробное состояние плода. Мы определяли следующие гормоны: прогестерон, свободный эстриол, α -фетопротеин (АФП), плацентарный лактоген, кортизол. Был проведён анализ и сравнение процентных показателей исследуемых гормонов ФПК посредством расчёта t-критерия Стьюдента.

Проанализировав полученные данные и проведя корреляционный анализ, значимой связи между уровнем гормонов, длиной шейки матки и сроком завершения гестации выявлено не было. Однако, известно, что прогестерон снижает продукцию ММП, препятствуя ремоделированию шейки матки (Cui N. et al., 2017, Gonzalez J.M. et al., 2011). В связи с этим мы ориентировались на результаты гормональных исследований, что служило основанием для увеличения дозировки микронизированного прогестерона в случае нестабильной гормональной функции ФПК (повышенная, неустойчивая, сниженная).

Сравнение перинатальных исходов как между группами, так и внутри каждой группы в зависимости от способа коррекции ИЦН свидетельствовало о том, что имеется взаимосвязь между длиной шейки матки и тяжестью перинатальных исходов. В I группе врожденной инфекции у новорожденных не выявлено, во II группе внутриутробная пневмония диагностирована у 2, в III группе – выявлено 6 внутриутробных пневмоний (табл. 5).

Таблица 5 - Перинатальные исходы

Группы	Масса, г (M)	Длина, см (M)	Апгар, 1-я -5-я минуты	Внутриутробная пневмония, % (n=8)
I группа (n=30)	3119 \pm 71,7	49,4 \pm 0,3	8-9	0
II группа (n=30)	3263,1 \pm 104,9	48,3 \pm 1,0	7,65 \pm 0,3 - 8,67 \pm 0,3	6,7% (n=2)
III группа (n=45)	2925,7 \pm 150,9	47,2 \pm 1,5	7,54 \pm 0,3 - 8,52 \pm 0,3	13,3% (n=6)

Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает.

Особенности течения данной беременности

В I группе (длина шейки матки более 25 мм) к концу второго триместра беременности наиболее часто в сыворотке крови зарегистрировано повышение концентраций IGFBR-3, IL-6, IL-2R и ФН. У беременных, которые получали

монотерапию микронизированным прогестероном средний срок родоразрешения составил $38,6 \pm 0,3$ недель, а у беременных с акушерским пессарием - $37,2 \pm 0,1$ недель. В то время как у беременных с хирургической коррекцией ИЦН - $37,6 \pm 0,4$ недель. У 3 (10%) беременных, которым с целью коррекции ИЦН был установлен акушерский пессарий, течение беременности осложнилось преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). Несмотря на то, что все беременные родили в срок, у троих, которым был установлен акушерский пессарий и не проводилась антибактериальная терапия, ввиду отсутствия обострения инфекционного заболевания в данную беременность, произошёл ПРПО. Преждевременный разрыв плодных оболочек является предрасполагающим фактором развития гнойно-септических осложнений. Индивидуальный анализ показал, что у них уровень исследуемых параметров был наиболее высокий.

Во II группе с начала второго триместра повышается уровень таких маркеров, как ФН (43,3%) и ААТ (86,7%). Ко второму визиту значительно увеличивается число беременных с высоким уровнем ММП-2 и ММП-9, увеличивается количество женщин с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, намечается тенденция адекватного иммунного ответа у 46,7% обследованных. К концу второго триместра беременности ситуация усугубляется, наиболее часто отмечено повышение концентрации ММП-2, ММП-9, IGFBP-3, а также IL-6 и IL-2R в сыворотке крови. Роды в срок произошли у 23 (76,6%) женщин ($M=38,6 \pm 0,4$ недель), у 6 (20%) роды были преждевременными ($M=35,6 \pm 0,3$), а у 1 (3,3%) случился поздний выкидыш (22 недели). У беременных, получающих монотерапию микронизированным прогестероном в среднем срок родоразрешения составил $40,2 \pm 0,1$ недель. В то время как срок родов у женщин с акушерским пессарием в среднем составил $37,6 \pm 0,9$ недель, а после хирургической коррекции ИЦН - $38,5 \pm 0,3$ недель (при расчёте не был учтён срок позднего выкидыша). ПРПО осложнил течение беременности у 12 (40%) женщин, из них у 9 был установлен акушерский пессарий, а у 3 наложены швы на шейку матки.

В III группе отмечено повышение концентрации в сыворотке крови всех исследуемых маркеров, особенно уровня IGFBP-3 и цитокинов (IL-6, IL-2R). Роды в срок в этой группе произошли у 29 (64,4%) женщин ($M=38,1 \pm 0,5$ недель), 13 (28,9%) родили преждевременно ($M=33 \pm 0,9$ недель), и у 3 (6,7%) произошёл поздний выкидыш ($M=20,6 \pm 0,4$ недель). Из 4 женщин, получающих монотерапию микронизированным прогестероном у 2 произошли очень ранние ПР в сроке 25 недель, и у 2 поздний выкидыш в сроке 20 недель. При коррекции ИЦН акушерским пессарием средний срок

родов составил $37,6 \pm 0,7$ недель. У женщин с хирургической коррекцией ИЦН средний срок родов соответствовал $36,5 \pm 0,6$ недель. У 1 беременной произошёл поздний выкидыш в 22 недели. ПРПО произошёл у 20 (44,4%) беременных. Из них 4 женщинам инвазивная коррекция ИЦН не проводилась, а 5 и 11 женщинам был установлен акушерский пессарий и наложены швы на шейку матки, соответственно. У 2 из 7 женщин, которым был установлен акушерский пессарий и назначены антибактериальные препараты, не было ПРПО. У 12 женщин, которым была проведена хирургическая коррекция ИЦН и назначены антибиотики, также не было ПРПО. Проведённый анализ позволяет сделать вывод о том, что назначение антибактериальных препаратов не снижает частоту ПРПО, но позволяет пролонгировать беременность. А срок родоразрешения был меньше у женщин с инвазивной коррекцией ИЦН, что закономерно, учитывая меньшую длину шейки матки у этих беременных.

Несмотря на то, что уровень маркеров воспаления и реактантов острой фазы в I группе повысился лишь в конце второго триместра беременности, можно говорить о прогностической роли данных маркеров в отношении риска ПР.

Полученные результаты позволяют дать положительную оценку значению биохимических маркеров невынашивания беременности, которые существенно дополняют клиническую картину позволяя провести необходимую лечебную манипуляцию.

Таким образом, проведённое исследование позволяет оптимизировать диагностические мероприятия у женщин с укороченной шейкой матки, что улучшает перинатальные исходы благодаря обоснованной тактике ведения.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью соматического статуса беременных с укороченной шейкой матки явилось варикозное расширение вен нижних конечностей (I группа - 6,7%, II группа - 16,7%, III группа - 17,1%), как маркер дисплазии соединительной ткани, что косвенно указывает на связь с процессами коллагенообразования. Варикозное расширение вен нижних конечностей с большей частотой встречалось во II и III группах (у 16,7%, и 17,1% соответственно).

2. ИЦН в анамнезе и поздние репродуктивные потери достоверно коррелируют с длиной шейки матки в данную беременность: в I группе ИЦН в анамнезе не было, во II и III группах встречалась в 23,3% и 31,1% наблюдений соответственно; поздние репродуктивные потери в анамнезе у женщин I, II и III групп были у 16,7%, 53,3% и

42,2% соответственно. Длина шейки матки коррелирует и определяет тактику проводимого лечения: в I группе – преимущественно консервативная терапия (70%), во II и III группах – инвазивная коррекция (90,0% и 91,1% соответственно).

3. Достоверно к 18-22 неделям беременности во II – III группах отмечено увеличение уровня ММП-2 на 17% - 14%, ММП-9 – на 17% - 12%, IGFBR-3 - на 12% - 40%, что доказывает диагностическое значение данных параметров в дополнении клинической картины и позволяет их включить в алгоритм обследования.

4. У беременных II и III групп в крови обнаружено значимое повышение уровня IL-6, IL-2R и ААТ в 18-22 и в 26-28 недель беременности, что соответствует высокому риску ПР при ИЦН (IL-6 $r_2 = -0,694$, $r_3 = -0,384$; IL-2R $r_2 = -0,466$, $r_3 = -0,393$, ААТ $r_3 = -0,304$). С учётом выявленных факторов риска в комплекс проводимой терапии включены антибактериальные препараты: 36,7% - 70% - 75,6% по группам соответственно.

5. Уровень сывороточного ФН в начале второго триместра беременности является ранним критерием ИЦН ($r_1 = -0,436$). Выявлена связь в зависимости от способа коррекции ИЦН: при хирургической коррекции $r_1 = -0,431$, при консервативной тактике $r_1 = -0,654$, при установке акушерского pessaria $r_1 = -0,533$, что свидетельствует о вовлечении ФН в репаративный процесс и создание первичного каркаса для обеспечения необходимого минимума механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития после проведения хирургической коррекции ИЦН.

6. Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает, однако способствует снижению риска развития врождённой инфекции.

7. Разработан алгоритм диагностических (ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия, определение уровней ММП-2, ММП-9, IGFBR-3, IL-6, IL-2R, ФН, ААТ в сыворотке крови беременных) и лечебных мероприятий в определённые гестационные сроки (11-14 недель, 18-22 недели, 26-28 недель), что позволило снизить количество выкидышей на 10,0% - 26,7% - 4,4%, а ПР на 6,7% - 3,3% - 2,2% в группах соответственно (рис. 7).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все беременные с ИЦН и/или поздними репродуктивными потерями в анамнезе должны быть отнесены к группе риска по формированию ИЦН.

2. При выполнении УЗИ необходимо определять признаки наличия инфекции, такие как «сладж» в области внутреннего зева и взвесь в околоплодных водах.

3. При выявлении укорочения шейки матки, помимо УЗ-цервикометрии в динамике, необходимо определять концентрацию биохимических маркеров укорочения шейки матки (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3), цитокинов (IL-6, IL-2R) и белков острой фазы (ФН, ААТ) в сыворотке крови беременных не менее трёх раз в течение второго триместра беременности.

4. При выявлении укорочения шейки матки менее 30 мм при выполнении I скринингового ультразвукового исследования, наличии 1 и/или 2 УЗ-признаков наличия инфекции, а также повышении уровней 1 и/или 2 биохимических маркеров укорочения шейки матки показано интравагинальное назначение микронизированного прогестерона и антибактериальных препаратов широкого спектра действия с последующей УЗ-цервикометрией в динамике.

5. При наличии висцеральных маркеров дисплазии соединительной ткани (варикозное расширение вен, пролапс стенок влагалища, птоз внутренних органов, миопия и др.) методом выбора коррекции ИЦН является наложение швов на шейку матки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новикова С.В., Дальниковская Л.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Климова И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – №4. – С.18–26 (**перечень ВАК РФ**).

2. Новикова С.В., Будыкина Т.С., Дальниковская Л.А., Бирюкова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки // Тезисы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя». Москва, 2020. – С. 59-60.

3. Логутова Л.С., Новикова С.В., Дальниковская Л.А. Нарушение работы кишечника при невынашивании беременности. Возможности лечения // Тезисы XIV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии». Москва, 2020. – С. 60-61.

4. Новикова С.В., Будыкина Т.С., Дальниковская Л.А., Бирюкова Н.В. Оптимизация клинико-лабораторных подходов при выборе тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки // Тезисы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя-2020». Москва, 2020. – С. 34.

5. Логутова Л.С., Новикова С.В., Дальниковская Л.А. Лечение женщин с эпизодическими запорами и угрозой прерывания беременности. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – №5. – С. 91–96 (**перечень ВАК РФ**).

6. Новикова С.В., Ефимкова Е.Б., Дальниковская Л.А. К вопросу о возможности нормализации функции кишечника у беременных группы высокого риска // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. – №1. – С. 74–78 (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

7. Дальниковская Л.А., Новикова С.В., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Климова И.В., Исубова И.Р. Значение исследования биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки. Российский вестник акушера-гинеколога // 2021. – Т. 21. – №4. – С. 14–19 (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

8. Исубова И.Р., Игнатьева М.А., Новикова С.В., Дальниковская Л.А., Сибряева В.А. Дефицит витамина D как причина преждевременных родов у беременных группы высокого инфекционного риска // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. – Т. 21. – №4. – С. 104–108 (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

9. Дальниковская Л. А., Климова И. В., Игнатьева М. А. Тактика ведения беременных с укорочением шейки матки // Медицинский оппонент. 2021. – №3. – С. 21–27.



Рисунок 7 - Рекомендованная тактика ведения женщин с укорочением шейки матки