

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

На правах рукописи

Хайрова Зоя Викторовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ СПОНТАННЫХ
РОДОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Апресян Сергей Владиславович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПОЗДНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ СПОНТАННЫЕ РОДЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость поздних преждевременных спонтанных родов.....	15
1.2 Патогенез и факторы риска поздних преждевременных спонтанных родов	18
1.3 Анатомо-функциональные нарушения структуры шейки матки в генезе поздних преждевременных спонтанных родов.....	23
1.4 Акушерские и неонатальные исходы поздних преждевременных спонтанных родов	27
1.5 Прогнозирование поздних преждевременных спонтанных родов: современные подходы и перспективы	33
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, ДИЗАЙН, БАЗА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн, программа, материалы исследования	40
2.2 Методы обследования.....	45
2.2.1 Оценка клинико-anamнестических данных	45
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	46
2.2.3 Инструментальные методы исследования	47
2.2.4 Оценка течения беременности, родов и послеродового периода	50
2.2.5 Оценка структуры неонатальных осложнений	51
2.3 Статистическая обработка полученных результатов	52
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	54
3.1 Результаты первого этапа исследования	54
3.1.1 Клинико-anamнестическая характеристика.....	54
3.1.2 Особенности течения беременности, родов и послеродового периода	61
3.1.3 Частота и структура неонатальных осложнений	67

3.2 Клиническая характеристика пациенток второго этапа исследования	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	73
4.1 Результаты первого этапа исследования	73
4.1.1 Результаты лабораторных исследований	73
4.1.2 Результаты пренатального скринингового исследования	76
4.2 Результаты второго этапа исследования.....	81
4.2.1 Результаты цитологического исследования	81
4.2.2 Результаты пренатального скринингового исследования	84
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗА ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ СПОНТАННЫХ РОДОВ	87
5.1 Анализ эффективности существующей системы скрининга преждевременных родов	87
5.2 Построение прогностических моделей по результатам первого этапа исследования.....	89
5.2.1 Прогностическая модель первого триместра	90
5.2.2 Прогностическая модель второго триместра	95
5.3 Построение модели раннего прогнозирования ППСР по результатам второго этапа исследования	102
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По оценкам международных источников, преждевременные роды (ПР) остаются одной из ведущих причин перинатальной смертности и неблагоприятных неонатальных исходов [16, 22, 25, 66, 82, 95, 96]. Ежегодно преждевременно рождаются пятнадцать миллионов детей, причем бремя ПР существенно варьирует между странами и регионами, в среднем составляя 9,9% (95% ДИ: 9,1–11,2) [118]. В Российской Федерации, по данным официальной статистики (Росстат), за период 2020–2024 гг. удельный вес ПР не имеет стабильной тенденции к снижению, варьируя в пределах 4,49–4,61% [36].

Особую клинико-социальную значимость имеют поздние преждевременные роды (ППР, 34⁰–36⁶ недель), на которые приходится большая часть всех ПР (70–75%) [67, 89, 132], тогда как тактика ведения в «позднем окне» остается неоднозначной [43, 49, 120, 127]. Большинство ППР – спонтанные, причем значимую долю составляют роды, ассоциированные с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и латентной цервико-вагинальной инфекцией (ЦВИ) [10, 29, 47, 113, 134, 138]. Это подчеркивает необходимость разработки стратифицированного подхода к прогнозированию поздних преждевременных спонтанных родов (ППСР) с учетом этиологической неоднородности.

Хотя поздние недоношенные новорожденные (34⁰–36⁶ недель) фенотипически «близки» к доношенным, риск ранней и отдаленной заболеваемости у них значимо выше: респираторный дистресс-синдром (РДС), транзиторное тахипноэ, апноэ, сепсис, гипогликемия, гипербилирубинемия, нарушения терморегуляции и вскармливания; в дальнейшем – более высокая вероятность повторных госпитализаций, нарушения функции легких и нейркогнитивного развития [22, 69, 112]. Современные обзоры и руководства подчеркивают, что поздние недоношенные новорожденные требуют отдельной маршрутизации, наблюдения и ухода, отличных от доношенных [122, 135, 164].

Клинические рекомендации традиционно фокусируются на гестационном сроке менее 34 недель – токолиз для завершения курса глюкокортикостероидов,

нейропротекция плода сульфатом магния, маршрутизация в перинатальный центр [26, 52, 123, 156], тогда как тактика ведения беременных с угрозой ее прерывания на сроке 34⁰–36⁶ недель до сих пор остается без должного внимания. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании ALPS (Antenatal Late Preterm Steroids, NICHD MFMU Network) было продемонстрировано, что однократный курс бетаметазона при угрозе ППР снижает частоту респираторных осложнений у поздних недоношенных новорожденных [56]. Последующее наблюдение детей до 6–7 лет не выявило ухудшения развития нервной системы после позднего курса бетаметазона, подтвердив безопасность данного вмешательства [121]. Вместе с тем максимальный эффект кортикостероидов достигается при попадании в узкое терапевтическое окно – от 24 часов до 7 суток до родов, что требует точного краткосрочного прогнозирования вероятности родоразрешения [121].

Медицинские и социально-экономические последствия ППР существенны: более высокая потребность в респираторной поддержке, увеличение длительности и стоимости госпитализаций, риск повторных обращений и долгосрочных нарушений здоровья, что формирует значительную нагрузку на систему здравоохранения [71, 109, 120]. В этой связи актуален научный поиск клинико-анамнестических и инструментальных предикторов ППСР и создание валидных моделей прогнозирования.

Определение статистически обоснованных критериев прогнозирования ППСР предполагает интеграцию клинической картины (анамнез ПР, многоплодная беременность, метаболические факторы риска, инфекционно-воспалительные заболевания), инструментальных данных (длина сомкнутой части цервикального канала (ЦК) и биомаркеров с последующей внешней валидацией и оценкой прогностической эффективности [64, 154]. Такая стратегия способна снизить частоту неблагоприятных исходов и повысить эффективность профилактических программ.

Степень разработанности темы. Несмотря на интенсивные исследования,

единой, воспроизводимой в различных популяциях концепции прогнозирования ППСР в настоящее время не существует. Большинство разработанных алгоритмов характеризуются умеренной дискриминантной способностью и базируются на ограниченных выборках [12, 48, 163]. Подобная ситуация обусловлена прежде всего выраженной гетерогенностью механизмов развития, клинической картины и факторов [48, 59, 70]. В отечественной литературе также подчеркивается многофакторность и неоднородность предикторов ППР, что затрудняет создание универсальных прогностических моделей [29, 37, 42].

«Классические» предикторы, такие как длина сомкнутой части ЦК ≤ 25 мм и положительные результаты тестов на биомаркеры угрожающих ПР, сохраняют свою практическую значимость, однако их прогностическая точность в 34⁰–36⁶ недель существенно ниже, чем на более ранних сроках [154, 155]. В частности, показано, что даже при выявлении укорочения шейки матки (ШМ) точное прогнозирование именно ППСР остается затруднительным [29, 92]. Поиск дополнительных предикторов истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и разработка комплексных моделей прогнозирования ПР продолжают оставаться актуальной задачей современного акушерства [32, 33]. В контексте ПРПО активно исследуются биомаркеры для оценки риска неблагоприятных перинатальных исходов, включая плацентарный α -микроглобулин-1 (РАМГ-1) и фетальный фибронектин [84, 130, 150]. По данным ряда авторов, ПРПО занимает существенное место в структуре ППСР и требует особого внимания при формировании прогностических алгоритмов [27, 29].

Наряду с «универсальными» факторами риска (возраст, паритет, многоплодие, метаболические нарушения) в литературе активно обсуждаются модифицируемые предикторы: подтипы миомы матки, перенесенные цервикальные вмешательства и травмы, а также нарушения микробиоты нижних половых путей и хроническая ЦВИ [5, 34, 152]. Результаты крупных отечественных и зарубежных исследований подтверждают значение совокупности клинико-анамнестических характеристик для стратификации риска ППСР – соматических

заболеваний, акушерско-гинекологического анамнеза и инфекционных факторов [14, 19, 37, 41]. Гетерогенность данных факторов риска и их различная значимость в зависимости от срока гестации подчеркивают необходимость формирования многофакторных моделей прогнозирования [42, 130].

Медицинские вмешательства с доказанной эффективностью – дотация препаратов прогестерона и цервикальный серкляж/акушерский пессарий в группах высокого риска ПР, рациональная тактика при ПРПО – включены в современные международные и национальные рекомендации [26, 35, 142]. Однако сведения о влиянии этих мер на популяционные показатели частоты ППСР остаются неполными. Перинатальные исходы при ППСР варьируют в зависимости от срока гестации и тактики их ведения [8, 37]. На практике сохраняются значимые различия в протоколах скрининга, методах лечения ЦВИ и подходах к маршрутизации пациентов с ППСР, что непосредственно влияет на исходы таких родов и свидетельствует о незавершенности процесса стандартизации [59, 131].

Ряд отечественных авторов предлагает оригинальные подходы к прогнозированию ПР, включая исследование проапоптотических факторов в сыворотке крови [40], что свидетельствует о расширении спектра потенциальных предикторов и переходе к персонализированным моделям оценки риска.

Таким образом, научно-практической задачей настоящей работы является идентификация клинико-анамнестических факторов риска и предикторов ППСР, релевантных для локальной популяции, и разработка на их основе статистически обоснованных критериев прогнозирования в сроке 34⁰–36⁶ недель.

Цель исследования – улучшить исходы поздних преждевременных спонтанных родов путем повышения эффективности их прогнозирования.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-анамнестические факторы риска поздних преждевременных спонтанных родов.
2. Изучить особенности беременности, родов и пуэрперия при поздних преждевременных спонтанных родах.

3. Установить структуру неонатальных осложнений при поздних преждевременных спонтанных родах.

4. Выявить предикторы риска поздних преждевременных спонтанных родов, ассоциированные с хронической цервико-вагинальной инфекцией.

5. Разработать модели прогнозирования поздних преждевременных спонтанных родов в первом и втором триместрах беременности и оценить их эффективность.

Научная новизна исследования. Установлены и систематизированы клиничко-анамнестические факторы риска ППСР. Обозначены особенности беременности, родов и пуэрперия при спонтанных родах в сроке 34⁰–36⁶ недель. Определена структура неонатальных осложнений, ассоциированных с ППСР. Расширены знания о патогенезе ППСР: выявлены информативные сонографические критерии анатомо-функциональных нарушений шейки матки; доказан вклад хронической цервико-вагинальной инфекции в патогенез развития ППСР. Определены предикторы риска спонтанных родов в сроке 34⁰–36⁶ недель. Научно обоснована необходимость стратификации беременных по группам риска ППСР. Разработаны математические модели прогнозирования спонтанных родов в сроке 34⁰–36⁶ недель, оценена их эффективность с диагностической точностью 88,1% для первого триместра беременности и 91,2% – для второго.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Дополнены имеющиеся представления о патогенезе ППСР и сведения об особенностях родоразрешения в 34⁰–36⁶ недель беременности, течения послеродового и раннего неонатального периода. В ходе настоящей работы результативно использован комплекс клиничко-анамнестических, лабораторных, ультразвуковых и медико-статистических методов исследования. Предложены сонографические критерии анатомо-функциональных нарушений шейки матки (множественные кисты шейки матки ≥ 5 , в том числе и эндоцервикса). Дополнены предикторы риска ППСР (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; длина сомкнутой части цервикального канала на ультразвуковом скрининге в 18⁰–20⁶ недель ≤ 30 мм; инфекционно-воспалительные заболевания и дисбиотические нарушения

влагалища при настоящей беременности; хирургические вмешательства на шейке матки в анамнезе). Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного скрининга с учетом риска ППСР с помощью предложенных прогностических моделей с более высокой эффективностью.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, академик РАН, проф. В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) РУДН: женская консультация №12 и родильное отделение ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. А.Р. Габриелян, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. С.В. Апресян) в период с октября 2022 по май 2025 гг. Исследование одобрено Комитетом по этике медицинского института РУДН (протокол №14 от 19.01.2023; протокол №26 от 21.03.2024).

Дизайн исследования – двухэтапное наблюдательное исследование типа «случай-контроль». При планировании использованы рекомендации STROBE [38].

Критерии включения в первый этап исследования:

- группа 1 (ППСР): 1) подтвержденный диагноз «Поздние преждевременные роды в сроке 34⁰–36⁶ недель»; 2) родоразрешение в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 3) живорождение; 4) спонтанный характер развития ППР (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате преждевременного излития околоплодных вод с последующим развитием спонтанной родовой деятельности);
- группа 2 (своевременные спонтанные роды [ССР]): 1) подтвержденный диагноз «Своевременные роды в сроке 37⁰–41⁶ недель»; 2) родоразрешение в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 3) живорождение; 4) спонтанный характер развития своевременных родов (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате преждевременного излития околоплодных вод с последующим развитием спонтанной родовой деятельности).

Критерии включения во второй этап диссертационного исследования:

- группа 3 (ППСР): 1) подтвержденный диагноз «Поздние преждевременные роды в сроке 34⁰–36⁶ недель»; 2) наличие косвенных ультразвуковых признаков эндоцервицита; 3) наличие снимков ультразвукового исследования ШМ в первом триместре беременности при постановке на учет по беременности в женской консультации №12 «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 4) родоразрешение в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 5) живорождение; 6) спонтанный характер развития ППР (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате преждевременного излития околоплодных вод с последующим развитием спонтанной родовой деятельности);

- группа 4 (ССР): 1) подтвержденный диагноз «Своевременные роды в сроке 37⁰–41⁶ недель»; 2) наличие косвенных ультразвуковых признаков эндоцервицита; 3) наличие снимков ультразвукового исследования ШМ в первом триместре беременности при постановке на учет по беременности в женской консультации №12 «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 4) родоразрешение в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; 5) живорождение; 6) спонтанный характер развития своевременных родов (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате преждевременного излития околоплодных вод с последующим развитием спонтанной родовой деятельности).

Критерии исключения для обоих этапов исследования: 1) многоплодная беременность; 2) индуцированные роды по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода; 3) состояния беременной и/или плода, требующие родоразрешения путем кесарева сечения до начала родовой деятельности (тяжелая преэклампсия, эклампсия, отказ женщины от родов через естественные родовые пути, дистресс-синдром плода); 4) гестационный сахарный диабет; 5) беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий; 6) аномалии развития плода, несовместимые с жизнью; 7) декомпенсация хронических экстрагенитальных заболеваний.

На первом этапе («случай-контроль») проведен анализ 250 историй родов для выявления факторов риска. Методом К.А. Отдельновой (1980) рассчитан необходимый объем выборки (не менее 225). Сформированы две группы: группа 1 (n=125) – женщины с ППСР в сроке 34⁰–36⁶ недель; группа 2 (n=125) – женщины со ССР, 37⁰–41⁶ недель. Для достоверности результатов была соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» – 1:1.

На втором этапе («случай-контроль») для поиска ультразвуковых маркеров обследованы 42 беременные: группа 3 (ППСР, n=21) и группа 4 (ССР, n=21). Объем выборки рассчитан по формулам Р. Лера (1992) и Бланда М. (2000) (мощность 90%) [65, 107].

Методы исследования включали: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, микробиологическое исследование (автоматизированный посев, Vitek 2), расширенную эхографию с цервикометрией и оценкой структуры ШМ (GE Voluson E8/E10), пренатальный скрининг (ASTRAIA), статистический анализ.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 и StatTech v.4.8.1. Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также по показателям асимметрии, эксцесса и анализу гистограмм. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3), категориальные показатели – в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Для межгрупповых сравнений количественных признаков использовали U-критерий Манна–Уитни, качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки силы ассоциации рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При построении прогностических моделей применяли бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ с определением AUC и оптимального порога отсечения по индексу Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. К достоверным факторам риска поздних преждевременных

спонтанных родов ($p < 0,05$) относятся: анамнестические – преждевременный разрыв плодных оболочек (ОШ=31,4; 95% ДИ: 1,8–544,9) и поздние преждевременные спонтанные роды в анамнезе (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,0–14,8), полипы цервикального канала (ОШ=18,2; 95% ДИ: 1,1–318,1) и эндометрия (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,2–15,7); клинические – избыточная масса тела и ожирение (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,7); инфекционно-воспалительные осложнения настоящей беременности и родов – бактериальный вагиноз до 16 недель (ОШ=13,2; 95% ДИ: 1,7–102,9), рецидив дисбиоза влагалища (ОШ=12,7; 95% ДИ: 0,7–232,3), бессимптомная бактериурия (10^5 КОЕ/мл и более; ОШ=7,9; 95% ДИ: 3,9–15,8), инфекции мочевых путей (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,4–6,1).

2. Поздние преждевременные спонтанные роды ассоциированы с многократным повышением риска ($p < 0,05$) неонатальных осложнений: нарушений кровотока (ОШ=22,8; 95% ДИ: 1,3–393,8), высокой частоты необходимости перевода новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ=13,3; 95% ДИ: 6,7–27,7), метаболических и адаптационных нарушений (ОШ=11,2; 95% ДИ: 4,5–27,4), а также нарушений дыхательной системы (ОШ=9,3; 95% ДИ: 4,5–19,5).

3. Значимый вклад в патогенез поздних преждевременных спонтанных родов вносит хроническая цервико-вагинальная инфекция, достоверными маркерами которой служат ультразвуковые признаки кистозной трансформации шейки матки ($p < 0,05$): множественные (5 и более) кисты шейки матки (ОШ=25,5; 95% ДИ: 4,9–131,1), в том числе и эндоцервикса (ОШ=40,4; 95% ДИ: 6,5–248,9), стромы (ОШ=13,6; 95% ДИ: 3,1–59,8), перешейка (ОШ=12,0; 95% ДИ: 2,6–54,9); а также воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) по данным цитологического исследования (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,8–5,2). Предиктором риска поздних преждевременных спонтанных родов следует считать длину сомкнутой части цервикального канала 30 мм и менее на втором ультразвуковом скрининге (ОШ=94,5; 95% ДИ: 39,7–224,8).

4. Эффективность прогнозирования поздних преждевременных спонтанных родов повышается при использовании разработанных моделей в

первом триместре (диагностическая точность – 88,1%; чувствительность – 95,2%, специфичность – 81,0%) и во втором триместре беременности (диагностическая точность – 91,2%; чувствительность и специфичность – 91,2%).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Работа выполнена в рамках основного научного направления кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 00 7346, шифр темы 317712).

Апробация диссертации состоялась на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН, протокол №2 от 19 сентября 2025 года.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: XI Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству (Санкт-Петербург, 2025); XVI Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH 2025» (Москва, 2025).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автором лично проведен отбор пациенток, вошедших в оба этапа диссертационного исследования, обработка и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. План диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования, лично проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов, подготовлены к печати публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН.

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения (выводов и практических рекомендаций) и списка литературы, включающего 164 источников (47 на русском языке и 117 – на английском). Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 43 рисунками.

ГЛАВА 1. ПОЗДНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ СПОНТАННЫЕ РОДЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость поздних преждевременных спонтанных родов

Преждевременные роды (ПР) определяются как родоразрешение, произошедшее до 37-й полной недели беременности, и, безусловно, остаются одной из наиболее значимых проблем современного акушерства и перинатологии [25, 68, 118]. По данным систематического анализа глобальных показателей, ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей, что, по различным оценкам, составляет от 5% до 18% всех родов в зависимости от региона [105, 118].

Важно подчеркнуть, что частота ПР существенно варьирует между странами и, по всей видимости, отражает различия в социально-экономических условиях, доступности пренатальной помощи и критериях регистрации. Так, например, в Великобритании доля ПР достигает 7,9%, тогда как в Соединенных Штатах Америки этот показатель заметно выше – около 10–12% [68, 118, 160]. Что касается стран с низким и средним уровнем дохода, то, по имеющимся оценкам, бремя ПР там может быть значительно выше, однако точные эпидемиологические данные, к сожалению, по-прежнему ограничены [118].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает когорта детей, появившихся на свет на крайне ранних сроках гестации – 22–25 недель, – которые составляют примерно 0,5% всех новорожденных [55, 136]. В этой группе, как свидетельствуют многочисленные исследования, младенческая смертность остается неприемлемо высокой, хотя уровень выживаемости закономерно увеличивается по мере роста гестационного возраста: по данным ряда авторов, от 20–25% на 22-й неделе до 80–85% на 25-й неделе гестации [68, 105]. Разумеется, современные методы интенсивной неонатальной терапии позволяют сегодня сохранить жизнь подавляющему большинству недоношенных детей [13, 22, 68]. Тем не менее

выживаемость сама по себе не отражает всей полноты проблемы: долгосрочные последствия недоношенности, как правило, включают повышенный риск нарушений развития нервной системы, хронических респираторных заболеваний и метаболических расстройств во взрослом возрасте [20, 105].

Если обратиться к отечественным данным, то в Российской Федерации частота ПР остается относительно стабильной на протяжении последнего десятилетия и, по данным официальной статистики, не превышает 5% [4, 13, 25]. В частности, в 2020 году число преждевременно рожденных детей составило около 59,9 тысяч от общего количества родов (1220,8 тысяч новорожденных) [4]. Однако, как справедливо отмечают отечественные авторы, стабильность этого показателя не должна создавать иллюзию решенной проблемы: структура ПР, соотношение спонтанных и индуцированных родов, а также региональные различия, несомненно, требуют дальнейшего изучения [13, 25, 39].

Несмотря на некоторое снижение частоты ПР в мире за последнее десятилетие, они по-прежнему остаются одной из основных причин младенческой смертности и тяжелых осложнений как в раннем неонатальном периоде, так и в последующем детском возрасте [13, 68, 118]. Следует отметить, что клинические исследования традиционно сосредоточены на недоношенных детях, рожденных до 32 недель гестации, поскольку именно эта когорта, по понятным причинам, имеет наибольший риск неблагоприятных исходов [39, 55, 105].

Вместе с тем за последние два десятилетия внимание исследователей все чаще обращается к поздним недоношенным новорожденным с гестационным возрастом 34⁰–36⁶ недель [20, 22, 160]. Любопытно, что долгое время их считали практически близкими по своим характеристикам к доношенным детям, однако накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что эта группа имеет собственные клинико-физиологические особенности, определяющие повышенный риск неонатальных осложнений и, соответственно, необходимость дифференцированного подхода к ведению [22, 105].

В структуре всех ПР, как показывают исследования, преобладают именно поздние преждевременные роды (ППР), доля которых составляет 70–75% [42, 43,

118]. При этом частота одноплодных ППР в среднем составляет 3–6%, хотя, как уже упоминалось, данные из стран с низким и средним уровнем дохода остаются ограниченными [68, 118]. Что касается причин роста числа ППР за последние двадцать лет, то они остаются предметом научной дискуссии. Согласно одним исследованиям, это может быть связано с расширением применения вспомогательных репродуктивных технологий и, как следствие, увеличением числа многоплодных беременностей [11, 105, 160]. Другие авторы, напротив, склонны объяснять сложившуюся ситуацию изменениями в медицинской практике: возросшей юридической ответственностью и снижением так называемой «акушерской агрессии» [25, 39]. Действительно, при задержке роста плода, врожденных пороках развития и признаках внутриутробной гипоксии досрочное родоразрешение, очевидно, может быть более оправданным с клинической точки зрения [55, 136, 160].

Существенным представляется тот факт, что большая часть ППР носит спонтанный характер (ППСР) – около 60% [105, 160]. При более детальном рассмотрении оказывается, что примерно 35% случаев ППСР развиваются вследствие начала регулярной родовой деятельности при интактных плодных оболочках, а еще 25% – в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярных схваток [2, 105, 160]. Оставшиеся 40%, соответственно, составляют индуцированные ППР, проводимые по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода [55, 136, 160].

Обращает на себя внимание тот факт, что факторы риска различных подтипов ПР существенно различаются между собой. Для ППСР, в частности, ключевое значение имеют преждевременные роды в анамнезе, гипертензивные расстройства, инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и многоплодная беременность [5, 9, 12, 105, 136]. При этом, как показывает практика, спектр и значимость этих предикторов варьируют в зависимости от срока гестации, что, безусловно, затрудняет создание универсальных прогностических моделей [29, 55, 160].

Не менее важным представляется и то обстоятельство, что поздние

недоношенные новорожденные характеризуются более высоким риском неонатальных осложнений – респираторного дистресс-синдрома (РДС), транзиторного тахипноэ, гипогликемии и гипербилирубинемии – и, как правило, чаще нуждаются в интенсивной терапии по сравнению с доношенными детьми [20, 68]. Все вышесказанное определяет актуальность разработки таргетных стратегий профилактики и ведения ППСР, которым посвящены последующие разделы настоящего обзора.

1.2 Патогенез и факторы риска поздних преждевременных спонтанных родов

Как свидетельствуют современные исследования, патогенетические механизмы ППСР во многом сходны с таковыми при ранних ПР и представляют собой сложное взаимодействие воспалительных, инфекционных, генетических и эпигенетических факторов, влияющих на иммунный ответ и регуляцию родовой деятельности [59, 141, 151]. Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании этих механизмов, точные биомаркеры для ранней диагностики и эффективные профилактические стратегии по-прежнему остаются ограниченными ввиду выраженной многофакторности и гетерогенности причин ППСР [59, 105, 128].

По мнению большинства исследователей, к ключевым клиничко-анамнестическим факторам риска ППСР следует отнести многоплодную беременность, артериальную гипертензию, задержку роста плода, а также метаболические нарушения, включающие сахарный диабет, гестационный сахарный диабет и ожирение [25, 29, 105, 128]. Помимо этого, как показывают клинические наблюдения, существенное значение имеют возраст матери старше 40 лет и высокий паритет, которые, по имеющимся данным, ассоциируются с повышенным риском целого ряда акушерских и перинатальных осложнений [12, 39, 94].

Заслуживает внимания работа Costello J.M. и соавт. (2025), которые на основании анализа крупной когорты электронных медицинских карт убедительно

показали, что доконцепционные клинические характеристики существенно различаются между спонтанными и индуцированными ПР. Это наблюдение, на наш взгляд, обосновывает необходимость дифференцированного подхода к прогнозированию ППСР.

К дополнительным независимым факторам риска, согласно данным литературы, относятся: длительный интергенетический интервал (более 60 месяцев), первые роды, семейный анамнез ПР у родственниц первой степени родства, инфекционные заболевания в III триместре, тяжелая анемия и незапланированная беременность [12, 136].

Как известно, воспалительные процессы и восходящие инфекции из влагалища и цервикального канала (ЦК) играют весьма значительную роль в патогенезе ППСР. По данным ряда авторов, от 25% до 40% всех ПР обусловлены внутриматочными инфекциями, при этом основными возбудителями, как правило, являются бактерии, проникающие восходящим путем из нижних отделов генитального тракта [9, 34, 105, 141]. Хроническая цервиковагинальная инфекция (ЦВИ) и дисбиоз влагалища, по мнению большинства специалистов, рассматриваются как модифицируемые факторы риска, требующие своевременной диагностики и коррекции [5, 47, 59].

В этой связи представляет интерес проспективное исследование Varinov S.V. и соавт. (2020), охватившее 355 беременных с высоким риском хронических инфекций. Авторами было установлено, что наиболее часто выявляемым микроорганизмом у женщин с ПР оказалась *Ureaplasma urealyticum* (34,5%), за которой следовали *Enterococcus* spp. (27,6%) и *Mycoplasma hominis* (17,2%). Применение ПЦР-диагностики, кроме того, позволило дополнительно идентифицировать *Ureaplasma parvum* в 85,48% случаев и *Chlamydia trachomatis* (*C. Trachomatis*) – в 8,0% [133]. Что касается *C. trachomatis*, то Lorenzen E. и соавт. (2022) в экспериментальном исследовании на приматах убедительно продемонстрировали способность этого возбудителя вызывать персистирующую ЦВИ, а López-Corbeto E. и соавт. (2021), в свою очередь, выявили высокую распространенность хламидийной инфекции среди беременных младше 25 лет

[110, 117].

Весьма любопытным представляется наблюдение Adapen C. и соавт. (2025), согласно которому влияние инфекции *C. trachomatis* на исход беременности может существенно модулироваться составом вагинального микробиома: в зависимости от доминирующих видов бактерий воспалительный ответ на хламидийную инфекцию, по-видимому, варьирует [153]. Это обстоятельство указывает на сложность взаимодействия в системе «патоген–микробиота–иммунитет» и, вероятно, объясняет противоречия в данных разных исследований.

Как показывают современные исследования, снижение доли *Lactobacillus* spp., особенно защитного вида *L. crispatus*, и доминирование условно-патогенных бактерий достоверно ассоциируются с укорочением ШМ и повышенным риском ППСР [51, 87, 157]. Напротив, преобладание *L. crispatus*, по имеющимся данным, рассматривается как фактор защиты, снижающий вероятность внутриамниотических осложнений и раннего неонатального сепсиса [157]. Примечательно, что Park S. и соавт. (2022) показали: совместная колонизация *Ureaplasma* spp. и *Prevotella* spp. в сочетании с достаточным содержанием *Lactobacillus* spp., как ни парадоксально, способствует доношенной беременности. Данное наблюдение, безусловно, свидетельствует о значимости баланса микробиоты, а не просто отсутствия условно-патогенных микроорганизмов [157].

Согласно имеющимся данным, антибактериальная терапия у женщин с инфекциями, ассоциированными с ПРПО, демонстрирует положительный эффект. В частности, Kacerovsky M. и соавт. (2020) установили, что применение внутривенного кларитромицина уменьшает воспалительный ответ и бактериальную нагрузку *Ureaplasma* spp. в амниотической жидкости [58]. Вместе с тем современные данные, по всей видимости, свидетельствуют о необходимости пересмотра стандартных схем с учетом роста резистентности патогенов [76, 85, 159]. Так, Kawaguchi H. и соавт. (2025) продемонстрировали, что стандартные антибиотики могут неэффективно снижать уровень *Ureaplasma* spp. и одновременно, что немаловажно, уменьшать популяцию полезных *Lactobacillus* spp. [76]. Это обстоятельство, очевидно, требует разработки персонализированных

антибактериальных стратегий.

Обращаясь к вопросам генетической предрасположенности, следует отметить, что современные исследования выявили значимые вариации в генах, ассоциированных с иммунным ответом и воспалением, – в частности, полиморфизмы генов IL-6, IL-10 и TNF α , – которые, по имеющимся данным, могут повышать индивидуальный риск ППСР [94, 139, 151]. Заслуживает внимания работа Kadivnik M. и соавт. (2025), в которой была продемонстрирована роль вариантов гена рецептора прогестерона в формировании предрасположенности к спонтанным ПР [93]. Помимо этого, Tiensuu H. и соавт. (2022) установили связь между вариантами гена SERPINA1 (α 1-антитрипсин) и спонтанными ПР [98], что указывает на потенциальную роль нарушений протеазно-антипротеазного баланса. Однако генетические факторы объясняют лишь часть случаев ППСР, и их предиктивная ценность в клинической практике пока остается ограниченной [59, 151].

Как известно, ШМ играет ключевую роль в защите плода и поддержании беременности, оставаясь плотной и закрытой на протяжении большей части гестации [90, 144, 157]. К моменту наступления родов, как свидетельствуют многочисленные исследования, ШМ претерпевает последовательные структурно-функциональные изменения, объединяемые понятием «ремоделирование»: размягчение, созревание, раскрытие и послеродовое восстановление [48, 90, 129]. Эти процессы, как правило, сопровождаются комплексом биохимических и иммунологических изменений: повышением сосудистой проницаемости, продукцией провоспалительных цитокинов, активацией матриксных металлопротеиназ, деградацией коллагенового каркаса и инфильтрацией лейкоцитами [90, 144, 162].

Важно подчеркнуть, что цервикальная слизь и секретируемые цитокины обладают выраженными барьерными и антимикробными свойствами, препятствуя восходящей инфекции [90, 144]. Соответственно, нарушение целостности этого барьера вследствие инфекции или травмы делает ткани уязвимыми для микробной инвазии и, как следствие, способствует преждевременному запуску родовой

деятельности. Кроме того, как показывают современные исследования, целостность эпителиального барьера ШМ может нарушаться под влиянием изменений в профиле микроРНК, биомеханических свойств цервикальной ткани, особенностей метаболома и состава микробиома [59, 90, 157].

Особый интерес представляет роль воспалительных клеток, в особенности нейтрофилов, в патогенезе ПР. Так, Félix J. и соавт. (2025) убедительно продемонстрировали повышенную активность нейтрофилов в экзоцервиксе при спонтанных ПР по сравнению со срочными родами [90]. При этом вопрос о том, является ли воспаление причиной или следствием преждевременного созревания ШМ, по-прежнему остается дискуссионным [46, 47, 144].

Как свидетельствует клинический опыт, состояния, нарушающие анатомическую и функциональную целостность ШМ – ИЦН, травма ШМ в анамнезе и повреждения после хирургических вмешательств (конизация, эксцизия зоны трансформации) – закономерно ассоциированы с повышенным риском ПР [5, 16, 90, 157]. Заслуживает внимания концепция Park M.I. (2026), согласно которой ИЦН следует рассматривать не как статичное заболевание, а как динамический процесс в континууме ПР – потенциально модифицируемое состояние, требующее индивидуализированного подхода. В подтверждение роли структурной целостности ШМ [126]. Pavlidis I. и соавт. (2020) продемонстрировали, что повреждение цервикального эпителия способствует восходящей инфекции *U. parvum*, внутриматочному воспалению и индукции ПР на экспериментальной модели [74].

Нельзя не упомянуть и о роли вирусных инфекций в патогенезе ПР. В частности, вирус папилломы человека (ВПЧ) в настоящее время признан значимым фактором риска неблагоприятных исходов беременности: инфицирование ВПЧ и ассоциированные поражения ШМ (CIN2–CIN3), по данным ряда авторов, увеличивают частоту ПР, ПРПО и рождения детей с низкой массой тела [54, 60]. Кроме того, Sahara A.L. и соавт. (2021) выявили ассоциацию ВПЧ с хламидийной инфекцией, микоплазмами и уреоплазмами, что, возможно, указывает на синергические эффекты этих возбудителей [60].

В заключение данного раздела представляется важным привести точку зрения Vidal M.S. и соавт. (2022), которые в обзорной работе справедливо подчеркивают, что спонтанные ПР представляют собой результат вовлечения множественных фетальных и материнских тканей с различными механизмами и путями реализации, что существенно затрудняет создание универсальных прогностических моделей [141]. Данная позиция, на наш взгляд, согласуется с мнением отечественных авторов о необходимости формирования дифференцированных алгоритмов прогнозирования с учетом гестационного срока и этиологической неоднородности ППСР [29, 43].

1.3 Анатомо-функциональные нарушения структуры шейки матки в генезе поздних преждевременных спонтанных родов

Как уже отмечалось в предыдущем разделе, ШМ выполняет фундаментальную функцию в сохранении беременности, обеспечивая как механическую поддержку плодного яйца, так и барьерную защиту от восходящей инфекции [9, 90, 144]. Соответственно, нарушение ее структуры, обусловленное хроническими воспалительными процессами или морфологическими изменениями, закономерно ослабляет эти функции и повышает риск ПР, в том числе в поздние сроки гестации [5, 53, 81].

Следует отметить, что в последние годы в литературе все активнее обсуждаются вопросы, связанные с анатомо-функциональными нарушениями структуры ШМ. Однако, как ни парадоксально, фокус исследований по-прежнему преимущественно сосредоточен на таких параметрах, как длина сомкнутой части ЦК, эластичность ткани и общее состояние ШМ [3, 43, 44]. При этом, как справедливо отмечают ряд авторов, гораздо меньше внимания уделяется локальным структурным изменениям, в частности эхографически выявляемым кистозным образованиям – наботовым кистам [53, 100, 106]. Данное обстоятельство представляется нам существенным упущением, заслуживающим отдельного рассмотрения.

Долгое время, как известно, наботовы кисты считались доброкачественными образованиями, не имеющими существенного клинического и прогностического значения. Однако современные данные указывают на то, что их формирование тесно связано с хронической ЦВИ и воспалением, и этот взгляд на проблему требует пересмотра [53, 81, 100].

В пользу данной точки зрения свидетельствует ряд морфологических исследований. Так, Hussain Al-Kinani M.J. и соавт. (2024) при гистологическом исследовании продемонстрировали характерные проявления хронического кистозного цервицита, ассоциированного с наботовыми кистами, включая плоскоклеточную метаплазию, хроническую воспалительную инфильтрацию и фиброзирование стромы [99]. Ibrahim N. и соавт. (2024), в свою очередь, проведя цитологическое и бактериологическое исследование ШМ у женщин с наботовыми кистами, выявили высокую частоту бактериальной колонизации, включая *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp. и *Gardnerella* spp., что, безусловно, подтверждает инфекционно-воспалительный генез этих образований [81].

С патогенетической точки зрения механизм формирования кист представляется достаточно логичным: хроническая инфекция поддерживает локальное воспаление, приводящее к повреждению эпителия, изменению продукции цервикальной слизи и ремоделированию соединительнотканых структур [46, 47, 144]. Эти процессы, по всей видимости, одновременно способствуют образованию кист и ослабляют механическую прочность ШМ, повышая ее склонность к преждевременному раскрытию [16, 53, 81].

Примечательно, что наботовы кисты могут быть объективно выявлены при эхографическом исследовании и, по мнению ряда авторов, потенциально способны служить ультразвуковым маркером хронического воспалительного процесса в ШМ, влияющего на риск ПР [53, 100]. Вместе с тем необходимо признать, что данная гипотеза нуждается в дальнейшей проверке в проспективных исследованиях с достаточной статистической мощностью, поскольку имеющиеся данные основаны преимущественно на описании отдельных случаев и небольших выборках [100, 106].

Дополнительным патогенетическим звеном, заслуживающим упоминания, является усиление локального иммунного ответа. Как уже отмечалось, Félix J. и соавт. (2025) показали, что при спонтанных ПР наблюдается значительное усиление воспалительной реакции в экзоцервиксе с повышенным участием нейтрофилов и мононуклеарных клеток по сравнению со срочными родами [90]. Эти данные, на наш взгляд, согласуются с представлениями о воспалении как ключевом механизме преждевременного ремоделирования ШМ [34, 90, 144].

Таким образом, сочетание хронической инфекции, воспаления и морфологических изменений ШМ, включая образование наботных кист, по имеющимся данным, существенно влияет на анатомо-функциональное состояние ШМ и, по-видимому, может способствовать развитию ППСР. Однако для окончательного установления прогностической значимости этих изменений необходимы дальнейшие исследования с применением стандартизированных протоколов ультразвуковой оценки и гистологической верификации.

Особую клиническую значимость, на наш взгляд, имеет тот факт, что кистозные изменения ШМ крайне редко рассматриваются в акушерской практике как потенциальный фактор риска ПР [100, 144]. На практике, как показывает опыт, врачи зачастую фиксируют их как случайную эхографическую находку, не связывая с воспалительным процессом и не учитывая при прогнозировании ПР [46, 47, 100]. Подобная недооценка роли кист в сочетании с хронической ЦВИ, к сожалению, приводит к тому, что часть пациенток остается без необходимого углубленного обследования и мониторинга [9, 144]. В результате клинический прогноз оказывается менее точным, а риск ППСР может быть существенно недооценен [29, 100].

Ситуация осложняется тем, что комплексных исследований, оценивающих взаимосвязь анатомо-функциональных изменений структуры ШМ и хронической ЦВИ, до сих пор крайне мало [59, 144]. В большинстве работ изменения описываются изолированно: либо как проявления хронического цервицита, либо как доброкачественные эхографические находки без прогностического значения [46, 47, 53]. Такой дефицит научных данных, очевидно, формирует пробел в

клинической практике: врачи попросту не имеют четких критериев, позволяющих трактовать наличие кист как значимый прогностический маркер ППСР.

Вместе с тем современные данные убедительно подтверждают значимость хронических воспалительных процессов и вирусных инфекций – в частности, ВПЧ – в патогенезе ПР [61, 137, 143]. Так, Wiik J. и соавт. (2021) в крупном популяционном исследовании в Швеции продемонстрировали, что как леченая, так и нелеченая ВПЧ-инфекция ассоциированы с ПР и неонатальной смертностью [61]. Bowden S.J. и соавт. (2023), в свою очередь, подтвердили ассоциацию факторов риска ВПЧ-инфекции, цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака ШМ, многие из которых также связаны с воспалительными изменениями ШМ [137]. Данные факты, на наш взгляд, требуют более внимательного подхода к оценке всех структурных изменений ШМ, включая наботовы кисты, у беременных.

Таким образом, наботовы кисты не следует рассматривать исключительно как случайную находку. Их наличие, особенно на фоне хронического цервицита и укорочения ШМ, может указывать на глубокие анатомо-функциональные нарушения и служить потенциальным предиктором ППСР [53, 81, 100].

Современные подходы к прогнозированию ППСР, по мнению ведущих специалистов, требуют комплексного использования эхографических, микробиологических и иммунологических данных [59, 79, 148]. В частности, эхографическое исследование должно включать не только измерение длины сомкнутой части ЦК – традиционный предиктор ПР, – но и детальный анализ структурных изменений, таких как наличие наботовых кист, которые могут служить маркером хронической ЦВИ и структурного ремоделирования ШМ [44, 79, 81, 100].

Микробиологический анализ, в свою очередь, помогает выявить дисбиоз влагалища и бактериальные инфекции, часто ассоциированные с воспалением и образованием кист, что подтверждается наличием бактериального роста в содержимом кистозных образований [5, 81, 157]. Кроме того, как показывают исследования последних лет, изучение локальных иммунных механизмов свидетельствует о том, что воспалительные процессы и нарушение материнско-

фетального иммунного гомеостаза играют ключевую роль в патогенезе ППСР [59, 90, 148]. Это обстоятельство, безусловно, подчеркивает необходимость интеграции иммунологических данных в оценку риска ППСР.

Очевидно, что недостаток комплексных исследований в этой области приводит к недооценке роли кист ШМ в клинической практике, что подчеркивает необходимость дальнейших проспективных наблюдений, объединяющих эхографические, микробиологические и иммунологические параметры [59, 79, 100]. Разработка более точных алгоритмов ведения беременных из группы риска с учетом комплекса этих показателей может повысить точность прогнозирования ППСР и, в конечном счете, улучшить перинатальные исходы [29, 43, 79].

1.4 Акушерские и неонатальные исходы поздних преждевременных спонтанных родов

ППСР, происходящие на сроке 34⁰–36⁶ недель гестации при отсутствии ятрогенных причин, как свидетельствует клинический опыт, представляют собой сложное и неоднородное акушерское явление [22, 29, 55]. По существу, они занимают промежуточное положение между ранними преждевременными и своевременными родами, сочетая признаки обоих состояний и формируя, таким образом, особую клиническую ситуацию, требующую дифференцированного подхода [20, 101, 160].

Важно подчеркнуть, что исходы при ППСР зависят не только от течения самих родов, но и от предшествующих осложнений беременности, используемой акушерской тактики, особенностей послеродового периода для матери и, разумеется, неонатальных последствий для ребенка [42, 43, 84]. Согласно литературным данным, наиболее значимыми факторами риска неблагоприятных исходов являются ПРПО, ИЦН, хроническая ЦВИ, а также активация родовой деятельности при функциональной незрелости фетоплацентарного комплекса [2, 9, 25, 55, 84, 101].

Несмотря на то что течение ППСР внешне может напоминать роды в

доношенном сроке, акушерские риски и динамика состояния беременной, как показывает практика, существенно отличаются [22, 84, 150]. Для таких беременных характерны госпитализация в стационар с жалобами на тянущие боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей, а также укорочение ШМ по данным трансвагинального ультразвукового исследования [3, 44, 84, 150].

Заслуживает внимания тот факт, что прогрессирующее укорочение ШМ, наличие воспалительных процессов и ПРПО, по данным ряда авторов, ассоциированы с повышенным риском ПР до 34 недель и неблагоприятными неонатальными исходами [84, 108, 150]. В частности, Lin X. и соавт. (2025) в ретроспективном исследовании убедительно продемонстрировали, что своевременная диагностика и грамотное ведение беременности, включая выявление ИЦН во втором триместре и адекватную тактику пролонгирования беременности, существенно влияют на гестационный возраст при родоразрешении и, соответственно, неонатальные исходы [78].

Не менее интересными представляются результаты Okutucu G. и соавт. (2025), которые установили, что сочетание укороченной ШМ (≤ 25 мм) с нарушениями цервикального микробиома служит значимым предиктором неблагоприятных перинатальных исходов при угрозе ПР [150]. Авторы справедливо подчеркивают важность мониторинга вагинальных выделений для выявления инфекций, что согласуется с данными отечественных исследований о роли хронической ЦВИ в патогенезе ППСР [5, 9, 34].

Как свидетельствует современная литература, эффективное ведение беременных с угрозой ППСР включает комплекс мероприятий: мониторинг состояния ШМ и цервикального микробиома, своевременное применение глюкокортикостероидов для ускорения созревания легких плода и, при необходимости, использования цервикального серкляжа/акушерского пессария до 24 недель для пролонгирования беременности [84, 101, 108].

Вместе с тем Pauluschke-Fröhlich J. и соавт. (2025) в ретроспективном когортном исследовании обратили внимание на немаловажную проблему избыточного назначения антенатальных глюкокортикостероидов: значительная

часть женщин, получивших профилактический курс, в итоге не родоразрешается преждевременно [108]. Данное наблюдение, на наш взгляд, подчеркивает необходимость более точных критериев прогнозирования ППСР для обоснованного применения профилактических вмешательств [42, 43, 59].

Определенный интерес представляет работа Meng L. и соавт. (2022), которые в крупном популяционном исследовании «случай–контроль» идентифицировали факторы риска развития ИЦН у первородящих и повторнородящих женщин, включая предшествующие хирургические вмешательства на шейке матки, инфекции и курение [101]. Данные результаты согласуются с отечественными наблюдениями о значимости модифицируемых факторов риска [5, 16]

Как уже отмечалось в предыдущих разделах, важную роль в патогенезе ППСР играют БВ, особенно выявляемый до 16 недель беременности, и бессимптомная бактериурия (ББ) [25, 34, 62, 111, 146]. Данные состояния, по имеющимся данным, ассоциированы с повышенным риском ПРПО и инфекционных осложнений, таких как хориоамнионит и послеродовый эндометрит [62, 111, 146].

Существенным представляется тот факт, что длительность безводного промежутка более 8–10 часов значительно повышает риск материнских и неонатальных осложнений [24, 83, 159]. В подобных ситуациях оценка истинного начала родов затруднена, что нередко приводит к необходимости индукции или экстренного родоразрешения [83, 159].

Любопытно, что антибиотикотерапия после ПРПО, согласно имеющимся данным, эффективно снижает количество большинства патогенов, однако устойчивость некоторых бактерий сохраняется, что подчеркивает необходимость пересмотра стандартных схем лечения [76, 85, 159]. Раннее выявление и лечение БВ и ББ, по мнению ряда авторов, потенциально может снизить риск ПР и связанных с ними осложнений [34, 62, 111], однако для этого необходимы четко разработанные алгоритмы [29, 83].

Специфических особенностей течения родов при ППСР, по данным литературы, не выявлено, однако ряд работ указывает на высокую частоту

аномалий родовой деятельности и экстренных оперативных вмешательств [39, 63, 83]. Большинство ППСР, как правило, завершается вагинальными родами, однако частота экстренных кесаревых сечений (КС) в этой группе выше, чем при своевременных родах, что обусловлено сочетанными факторами риска: дистрессом плода, ИЦН, преэклампсией [25, 83, 111].

При этом следует иметь в виду, что КС в сроке 34–36 недель, по имеющимся данным, ассоциировано с более высоким риском инфекционных осложнений и нарушений лактации у матери при отсутствии значимых преимуществ для новорожденного [25, 63, 111]. В этой связи заслуживает упоминания работа Ziogou A. и соавт. (2023), которые в обзорной статье продемонстрировали, что БВ служит фактором риска послеоперационных инфекций органов малого таза, включая эндометрит, что особенно актуально для женщин с ППСР на фоне хронической ЦВИ [63].

Послеродовой период у женщин, перенесших ППСР нередко осложняется субинволюцией матки, эндометритом, локальными инфекционными процессами, а также нарушением лактации [25, 39, 63]. Эти осложнения, по всей видимости, патогенетически связаны с микробной контаминацией, длительным безводным промежутком и ручными манипуляциями во время родов [111, 159]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными такие вопросы, как частота травм шейки матки, анемия в раннем пуэрперии и особенности репродуктивной адаптации у первородящих [16].

Особую сложность, на наш взгляд, представляет отсутствие международного консенсуса в отношении ведения пациенток с угрозой ППСР [59, 83]. Как показывает анализ литературы, рекомендации различных организаций существенно различаются по срокам назначения глюкокортикостероидов, критериям индукции родов, а также по объему профилактики инфекционных осложнений при ПРПО [83, 108]. В этой связи представляет интерес работа Werter D.E. и соавт. (2021), которые в международном опросе выявили значительные различия в клинической практике скрининга и лечения инфекций, ассоциированных со спонтанными ПР [83]. Данное обстоятельство, безусловно,

подчеркивает необходимость разработки международных стандартов.

В целом, ППСР остаются предметом активных научных дискуссий. Несмотря на внешнюю схожесть со своевременными родами, даже относительно короткий период «недозревания» плода и фетоплацентарной системы, по имеющимся данным, существенно увеличивает риск осложнений как для матери, так и для новорожденного [20, 22, 42]. Именно поэтому, на наш взгляд, необходимо внедрение четких алгоритмов ведения беременных с угрозой ППСР, а также многоцентровые исследования, направленные на уточнение прогностических маркеров и оптимизацию тактики родоразрешения в этой группе [29, 43, 59, 83].

Неонатальные исходы при ППСР имеют не меньшее значение, чем акушерские. Новорожденные, появившиеся на свет на сроках 34–36 недель, физиологически и метаболически остаются незрелыми по сравнению с доношенными детьми [20, 22, 103, 125], что, соответственно, предопределяет более высокие риски осложнений и более частые повторные госпитализации на первом месяце жизни [20, 57, 104]. Наиболее частыми проблемами в этой группе, по данным литературы, являются дыхательные нарушения, неонатальная гипогликемия, гипотермия и гипербилирубинемия [20, 22, 57, 103, 125].

Респираторные осложнения, включая РДС, как показывают исследования, встречаются у поздних недоношенных новорожденных значительно чаще, чем у доношенных [20, 22, 103, 125]. При этом их частота, что закономерно, прямо зависит от срока гестации: риск на 34-й неделе в десятки раз выше, чем на 39-й [86, 103, 125].

Аntenатальная кортикостероидная терапия (АКСТ) доказанно является эффективным способом профилактики дыхательных нарушений, однако ее целесообразность при ППР до сих пор остается предметом активных дискуссий [57, 86, 119]. Так, Ustun N. и соавт. (2021) показали, что АКСТ при ППР может снижать частоту респираторных осложнений, однако одновременно, что немаловажно, отмечается повышение риска неонатальной гипогликемии [86]. Но Т.Т.Н. и соавт. (2021), в свою очередь, в первом вьетнамском когортном исследовании типа «случай–контроль» подтвердили, что антенатальное введение дексаметазона

снижает частоту РДС у поздних недоношенных, однако справедливо подчеркнули необходимость индивидуальной оценки соотношения «польза–риск» [57].

Примечательно, что Raj-Derouin N. и соавт. (2023) выявили: у женщин с сахарным диабетом во время беременности применение АКСТ в поздние сроки ассоциировано с повышенным риском неонатальной гипогликемии, что, очевидно, требует особой настороженности у данной категории пациенток [119].

Следует отметить, что рекомендации международных организаций по применению АКСТ при ППР существенно различаются [59, 108]. Так, Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует АКСТ в сроке 34⁰–36⁶ недель только при высоком риске респираторных осложнений и отсутствии противопоказаний [50]. Королевская коллегия акушеров и гинекологов Великобритании (RCOG), напротив, указывает, что доказательств пользы АКСТ у женщин с риском родов после 34 недель недостаточно для рутинного применения [142]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), в свою очередь, не включает ППР в перечень показаний для АКСТ, ссылаясь на недостаточность данных [156]. Данная неоднозначность рекомендаций отражает объективную сложность принятия клинических решений в этой области.

Метаболическая и терморегуляторная незрелость, как свидетельствуют исследования, обуславливают повышенную частоту гипогликемии и гипотермии у поздних недоношенных новорожденных, что, безусловно, требует особого контроля в первые дни жизни [20, 22, 103, 125]. Неонатальная гипербилирубинемия также встречается чаще и нередко требует фототерапии, являясь, по данным ряда авторов, ведущей причиной повторных госпитализаций [20, 104].

Несмотря на то, что частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у поздних недоношенных новорожденных ниже по сравнению с детьми, рожденными до 34 недель беременности, они, тем не менее, все же подвергаются более высокому риску по сравнению с доношенными [103].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает тот факт, что в долгосрочной перспективе у поздних недоношенных новорожденных описаны когнитивные и нейропсихологические нарушения, включая повышенный риск задержки речевого

и когнитивного развития, школьной дезадаптации и необходимости в специальной педагогической поддержке [20, 103, 104]. Эти данные, безусловно, подтверждают, что даже при внешней «зрелости» поздние недоношенные новорожденные остаются уязвимой группой, требующей дифференцированного подхода как в родах, так и в последующем наблюдении [20, 22, 103].

1.5 Прогнозирование поздних преждевременных спонтанных родов: современные подходы и перспективы

Вопрос прогнозирования ППСР до сих пор остается открытым и относится к одному из недооцененных направлений в современном акушерстве и перинатологии [29, 43, 154]. Несмотря на то, что подавляющее большинство ПР происходит именно в сроке 34⁰–36⁶ недель, формализованные подходы к раннему выявлению риска ППСР на этапе амбулаторного наблюдения, к сожалению, практически отсутствуют, а данная категория женщин нередко выпадает из зоны усиленного диспансерного наблюдения [12, 59]. В результате, как справедливо отмечают ряд авторов, рутинные скрининговые модели существенно недооценивают вклад ППСР в структуру перинатальной заболеваемости и смертности [25, 42, 59].

В настоящее время, как свидетельствует анализ литературы, не существует общепринятой программы скрининга, направленной специально на выявление риска [59, 154]. Существующие оценки риска ПР – например, алгоритмы Fetal Medicine Foundation (FMF), основанные на анамнестических данных и цервикометрии, – рассчитаны преимущественно на выявление риска родоразрешения до 34 недель и, по имеющимся данным, демонстрируют ограниченную эффективность в предсказании родов на более позднем сроке [114, 154]. Таким образом, современные инструменты скрининга учитывают в основном ранний срок ПР, а специальные тесты, ориентированные исключительно на ППСР, пока не разработаны [59].

Наиболее доступным инструментом прогнозирования риска ПР, как

известно, остаются методы ультразвуковой оценки состояния ШМ [3, 43, 44]. Трансвагинальная цервикометрия на втором пренатальном скрининге (18⁰–20⁶ недель), по мнению большинства специалистов, считается важным клиническим инструментом для выявления женщин с высоким риском ПР [88, 140, 154]. При этом международные и отечественные рекомендации расходятся во мнениях: в одних странах предлагается универсальный скрининг для всех беременных во втором триместре, в других – прицельная цервикометрия лишь у группы высокого риска по ПР [59, 114, 124].

Заслуживает внимания работа Tsakiridis I. и соавт. (2023), которые в проспективном исследовании оценили прогностическую ценность цервикометрии в третьем триместре для ППСР и подтвердили ее клиническую значимость, хотя и указали на необходимость дополнительных маркеров для повышения точности прогнозирования. Результаты исследования показали, что измерение длины ШМ в третьем триместре может способствовать прогнозированию ППР, особенно в сочетании с другими клиническими характеристиками, хотя эффективность этого подхода остается умеренной (площадь под ROC-кривой около 0,75) [154].

В последние годы активно изучаются дополнительные эхографические маркеры, такие как утеро-цервикальный угол (UCA), показатели эластографии и железистый индекс [3, 77, 124]. Так, увеличение UCA и снижение плотности тканей ШМ при эластографии, по данным ряда авторов, демонстрируют высокую чувствительность в прогнозировании родов до 37 недель [72, 77, 124].

В частности, Zhang M. и соавт. (2024) показали, что изменения UCA и длины ШМ в 15⁰–23⁶ недель беременности имеют прогностическую ценность для ППСР [77]. Nguyen T. и соавт. (2024), в свою очередь, подтвердили, что комбинация UCA и цервикометрии повышает точность прогнозирования ППСР [124].

Что касается эластографии ШМ, то, по данным Angeloroulou E. и соавт. (2025), она демонстрирует умеренную точность (AUC около 0,82) в прогнозировании ППСР и может дополнять традиционные методы, особенно с учетом различных сроков беременности [72]. Li J. и соавт. (2023), в свою очередь, выявили, что эластография ШМ является новым перспективным предиктором для

улучшения прогнозирования ПР [73]. Вместе с тем следует признать, что эти методы пока не получили широкого распространения и используются в основном в крупных специализированных центрах, в то время как простая цервикометрия доступна практически повсеместно [44, 72, 88].

Перспективным направлением является использование молекулярных маркеров для раннего выявления риска ППСР [59]. Так, Winger E.E. и соавт. (2020) продемонстрировали, что микроРНК, выделенные из периферической крови в первом триместре беременности, обладают потенциалом для прогнозирования ППСР [115]. Tarca A.L. и соавт. (2021), в свою очередь выявили, что на основании изменения экспрессии определенных генов можно предсказать точную дату родов, в том числе ПР [80].

Вместе с тем необходимо признать, что данные подходы требуют дальнейшей валидации и интеграции в клиническую практику, поскольку их воспроизводимость в различных популяциях и стоимость применения остаются недостаточно изученными [59].

ACOG в практическом бюллетене № 234 за 2021 год подчеркивает важность прогнозирования и профилактики спонтанных преждевременных родов, однако признает ограничения существующих методов, особенно для поздних сроков [114]. ACOG рекомендует индивидуализированный подход с учетом факторов риска, данных цервикометрии и биомаркеров, но отмечает, что единой стратегии скрининга для ППСР пока не существует [59, 114].

Новые технологии, включая автоматизированный анализ текстуры ультразвуковых изображений и искусственный интеллект, как свидетельствуют последние исследования, способны улучшать чувствительность выявления риска ПР по сравнению с измерением длины шейки матки отдельно, что, безусловно, открывает перспективы для более точного раннего прогнозирования [116, 129, 147].

В частности, Burgos-Artizzu X.P. и соавт. (2021) в проспективном исследовании продемонстрировали, что автоматизированный количественный анализ текстуры ультразвуковых изображений ШМ во втором триместре в

сочетании с цервикометрией значительно улучшает прогнозирование ППСР [116]. Sejer E.P.F. и соавт. (2026), в свою очередь, показали, что комбинированное использование ультразвукового исследования ШМ и глубокого машинного обучения с использованием искусственного интеллекта улучшает выявление пациенток с риском ППСР [147]. McFarlin B.L. и соавт. (2023) также установили, что включение количественных ультразвуковых данных к клиничко-анамнестическим данным повышает точность прогнозирования спонтанных преждевременных родов [129].

Особенность ведения беременных в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) в Российской Федерации, как известно, заключается в том, что большинство беременных наблюдаются в рамках базового клинического минимума: сбор анамнеза, трансвагинальная цервикометрия, стандартный пренатальный скрининг. Поэтому анализ клиничко-анамнестических факторов риска и доступных ультразвуковых маркеров является единственно реальной и воспроизводимой основой раннего прогнозирования ППСР на амбулаторном этапе [29, 129].

В этом контексте, на наш взгляд, особенно актуальным становится поиск и разработка моделей стратификации риска ППСР, основанных на объективных, неинвазивных и рутинных диагностических признаках [43]. Выявление ИВЗ и структурных изменений ШМ в сочетании с цервикометрией во втором триместре, по имеющимся данным, может обеспечить высокую точность прогнозирования ППСР [29, 43]. Другими словами, направление развития методов раннего прогнозирования ППСР должно смещаться не столько в сторону усложнения диагностических подходов, сколько в сторону оптимизации и логистической реализации уже доступных маркеров [129, 147]. Реализация таких подходов, на наш взгляд, возможна в условиях женской консультации без привлечения дорогостоящих исследований и может быть осуществимо благодаря созданию простых электронных инструментов – например, онлайн-калькуляторов риска ППСР [116, 129].

Использование интегрированных моделей способствует персонализации

наблюдения и своевременному профилактическому вмешательству без необходимости расширения объема дорогостоящих исследований, что, безусловно, особенно важно в условиях массового амбулаторного ведения беременных [42, 147]. Внедрение элементов искусственного интеллекта и автоматизированного анализа ультразвуковых изображений также демонстрирует потенциал повышения чувствительности выявления риска ППСР по сравнению с традиционной цервикометрией [116, 147].

Таким образом вектор развития методов раннего прогнозирования ППСР на сегодняшний день заключается не столько в открытии новых молекулярных маркеров, сколько в рационализации использования уже имеющейся информации – анамнестической, ультразвуковой и микробиологической – с последующей автоматизацией анализа данных и персонализацией наблюдения [59, 129]. Именно такая концепция, на наш взгляд, представляется наиболее перспективной для практического внедрения в условиях отечественного здравоохранения.

Резюме

Проведенный анализ литературных данных позволяет сформулировать ряд принципиальных выводов относительно современного состояния проблемы ППСР.

Прежде всего, следует констатировать, что ППСР, составляющие до 70–75% всех ПР, долгое время оставались на периферии научного внимания. Традиционный фокус исследований на ранних ПР (до 32–34 недель) привел к тому, что поздние недоношенные новорожденные воспринимались как «почти доношенные» и, соответственно, не требующие особого подхода. Однако накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют об ошибочности такой позиции: эта группа детей характеризуется собственными клинико-физиологическими особенностями, повышенным риском респираторных, метаболических и неврологических осложнений, а также более частыми повторными госпитализациями и отдаленными нарушениями в развитии.

Что касается патогенеза ППСР, то он, по имеющимся данным, представляет собой сложное многофакторное взаимодействие воспалительных, инфекционных,

генетических и эпигенетических механизмов. При этом, как ни парадоксально, ПР анамнезе – один из наиболее значимых предикторов – по существу, отражают лишь последствия ранее действовавших факторов, а не их причину. Вклад других известных факторов риска – соматических, метаболических, микробиологических или анатомических – также не объясняет в полной мере механизм формирования ППСР и разнообразие осложнений у поздних недоношенных новорожденных.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает роль хронической ЦВИ и связанных с ней структурных изменений ШМ. Как свидетельствуют современные исследования, нарушение барьерной функции шейки матки вследствие персистирующего воспаления, дисбиоза влагалища и морфологических изменений – включая формирование наботных кист – может существенно повышать риск преждевременного ремоделирования и, соответственно, наступления ППСР. Вместе с тем данная взаимосвязь остается недостаточно изученной: в большинстве работ структурные изменения ШМ и инфекционно-воспалительные процессы рассматриваются изолированно, что формирует существенный пробел в понимании патогенеза и, как следствие, в клинической практике.

Не менее важным представляется отсутствие общепринятых программ скрининга, направленных специально на выявление риска ППСР. Существующие алгоритмы прогнозирования ориентированы преимущественно на риск ПР до 34 недель гестации и демонстрируют ограниченную эффективность в отношении ППСР. Перспективные методы – эластография ШМ, молекулярные биомаркеры, технологии искусственного интеллекта – пока не получили широкого внедрения в рутинную практику ввиду высокой стоимости, ограниченной доступности и недостаточной валидации.

Таким образом, на сегодняшний день очевидна необходимость разработки новых, валидированных и клинически применимых моделей прогнозирования ППСР. Такие модели, по нашему мнению, должны включать совокупную оценку клинико-анамнестических данных, анатомио-функционального состояния ШМ, а также признаков хронической ЦВИ, выявляемых уже в первом триместре

беременности. Подобный подход позволит перейти от стратегии «реагирования на симптомы» к персонифицированному прогнозированию и профилактике, направленным на заблаговременное выявление беременных высокого риска ППСР.

Практическая реализация такого подхода, на наш взгляд, даст возможность своевременно начать индивидуальное сопровождение беременной до появления клинических проявлений ИЦН или ПРПО, что в свою очередь, не только повысит точность диагностики, но и создаст условия для применения комплекса профилактических мер, направленных на снижение перинатальных и акушерских осложнений, ассоциированных с ППСР.

Именно эти аспекты легли в основу настоящего диссертационного исследования, одной из задач которого является разработка и валидация комплексной модели раннего прогнозирования ППСР на основе доступных клинико-anamнестических, ультразвуковых и микробиологических данных.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, ДИЗАЙН, БАЗА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) РУДН – в женской консультации № 12 и родильном доме при ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. А.Р. Габриелян, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. С.В. Апресян, заведующая филиалом «Женская консультация» – А.Э. Ибрагимова) в период с октября 2022 по май 2025 года.

Исследование одобрено Комитетом по этике медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 14 от 19.01.2023 г.; протокол № 26 от 21.03.2024 г.).

2.1 Дизайн, программа, материалы исследования

Дизайн исследования разработан в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [38] и представлен на Рисунке 2.1.

Программа исследования включала два последовательных этапа.

Первый этап – наблюдательное исследование по типу «случай–контроль», целью которого являлось выявление факторов риска ППСР, анализ акушерских и неонатальных исходов, а также построение модели прогнозирования ППСР на основании данных, доступных в первом и втором триместрах беременности.

Расчет необходимого объема выборки выполнен по методике К.А. Отдельновой (1980) [22] для исследований средней точности (Таблица 2.1). Исходя из требований метода, минимальный объем каждой группы составлял не менее 100 человек, а суммарный объем выборки – не менее 225 пациенток.

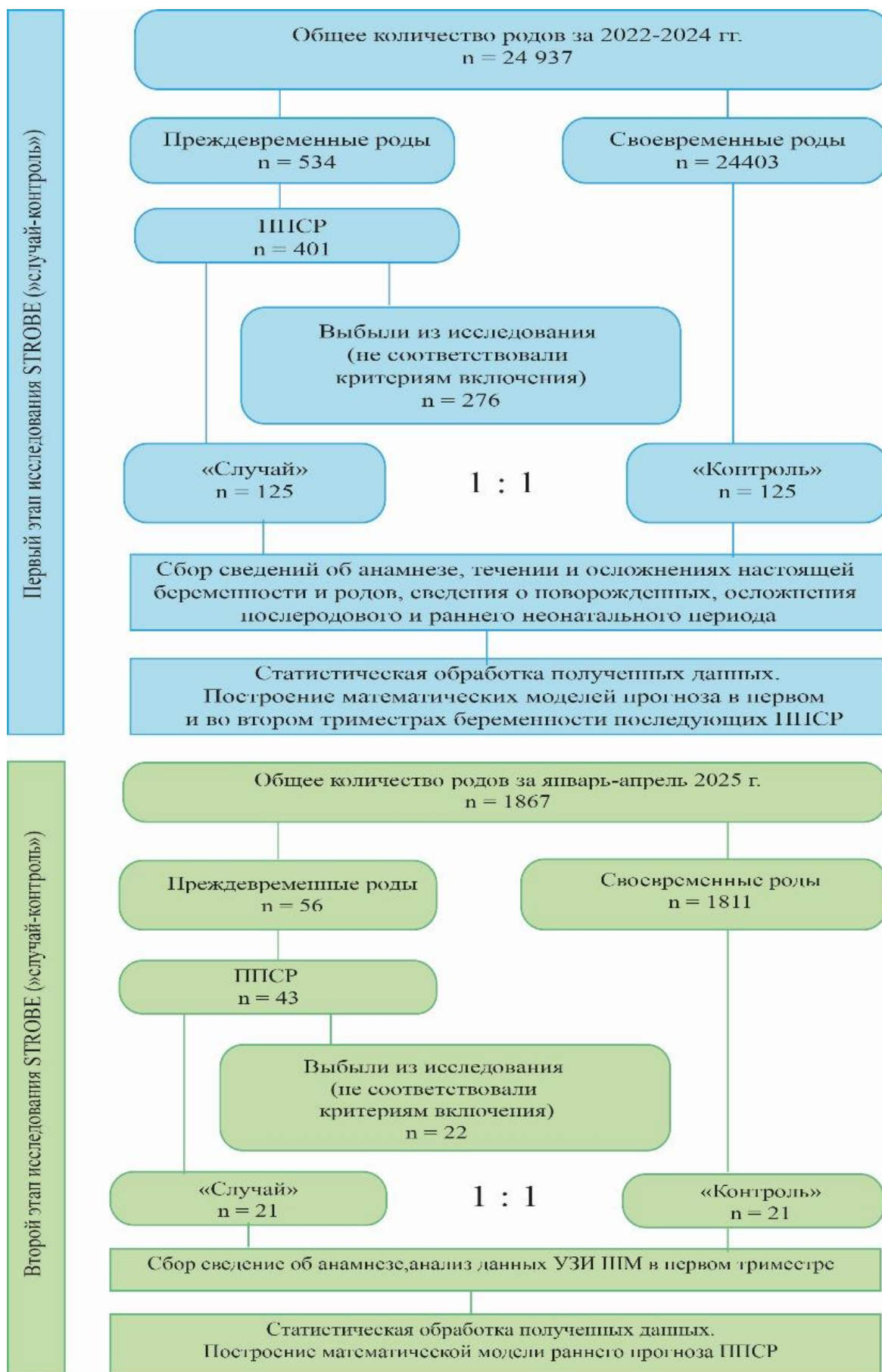


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Таблица 2.1 – Методы расчета объема выборки по К.А. Отдельновой

Вид исследования	Желаемая точность	t=2, p=0,95	t=3, p=0,99
Ориентировочное знакомство	0,3	44	100
Исследование средней точности	0,2	100	225
Исследование повышенной точности	0,1	400	900

Таким образом, в основную группу (ППСР) были включены 125 женщин (группа 1), родивших в сроке 34⁰–36⁶ недель. Контрольную группу (группа 2) составили 125 женщин со своевременными спонтанными родами (ССР) в сроке 37⁰–41⁶ недель. Соотношение «случай:контроль» – 1:1.

Критерии включения:

- одноплодная беременность;
- спонтанное начало родовой деятельности при целом плодном пузыре или преждевременный разрыв плодных оболочек с последующим развитием спонтанной родовой деятельности;
- живорождение;
- наличие полной медицинской документации.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- индуцированные роды по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода;
- состояния беременной и/или плода, требующие родоразрешения путем кесарева сечения до начала родовой деятельности;
- гестационный сахарный диабет;
- применение вспомогательных репродуктивных технологий;
- аномалии развития плода, несовместимые с жизнью;
- декомпенсация хронических экстрагенитальных заболеваний.

По результатам первого этапа была построена прогностическая модель ППСР на основании данных первого триместра беременности. Однако данная модель, несмотря на выявленную статистическую значимость одного из предикторов (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез:

скорректированное отношение шансов (AOR=5,138; $p < 0,001$) и удовлетворительную дискриминационную способность (площадь под ROC-кривой (AUC=0,838; 95% ДИ: 0,788–0,888; $p < 0,001$), продемонстрировала выраженный дисбаланс между высокой чувствительностью (90,4%) и крайне низкой специфичностью (54,4%). Подобное соотношение существенно ограничивает практическую применимость модели, поскольку приводит к значительному числу ложноположительных результатов.

В связи с этим было принято решение о проведении второго этапа исследования с целью поиска дополнительных ультразвуковых маркеров, выявляемых при первой явке в женскую консультацию, которые позволили бы повысить специфичность прогнозирования ППСР без потери чувствительности.

Второй этап представлял собой наблюдательное исследование по типу «случай–контроль», направленное на выявление ранних ультразвуковых маркеров (анатомо-функциональных изменений шейки матки, в частности наботковых кист) и построение усовершенствованной модели прогнозирования ППСР в первом триместре беременности.

Расчет минимального объема выборки выполнен по двум независимым методикам – формуле Р. Лера и формуле М. Бланда для относительных величин (Рисунок 2.2) – с требуемой мощностью исследования 90% [65, 107]. Использование двух формул позволило верифицировать достаточность планируемого объема выборки.

При расчете использовались следующие параметры: чувствительность прогнозирования преждевременных родов по стандартному скринингу FMF/ASTRAIA – 23% (p_2), ожидаемая чувствительность предлагаемого метода – 85% (p_1), минимальная клинически значимая разность (δ) – 20%.

Формула Лера для относительных величин (определяет размер каждой сравниваемой группы) ⁴	$N = \frac{21}{((p_1 - p_2) / \sqrt{\bar{p}(100 - \bar{p})})^2}$	15
Формула расчета размера выборки при сравнении двух частот ⁵	$n = \frac{(A + B)^2 \times (p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$	9

Рисунок 2.2 – Формулы Р. Лера и М. Бланда

По формуле Р. Лера минимальный объем группы составил 15 человек, по формуле М. Бланда – 9 человек (Рисунок 2.3). Таким образом, объем выборки второго этапа исследования может считаться достаточным для получения статистически значимых выводов.

Укажите известные Вам условия:

Выберите необходимый уровень точности:	<input type="text" value="исследование повышенной точности"/>
Выберите требуемый уровень значимости (α)?	<input type="text" value="0.05"/>
<i>Значение переменной А (метод M.Bland) составляет:</i>	1.96
Выберите необходимую мощность исследования:	<input type="text" value="90%"/>
<i>Значение переменной В (метод M.Bland) составляет:</i>	1.28
Укажите значение доверительного коэффициента (t): (рекомендуемые значения: 2, 3 или больше)	<input type="text" value="2"/>
Введите значение предельно допустимой ошибки (Δ): (рекомендуемые значения: 1, 2, 5, 10)	<input type="text"/>
Введите значение минимальной клинически значимой разности показателей (δ): (соответствует разности средних или долей в сравниваемых группах)	<input type="text" value="20"/>
<i>Значение стандартизированной разницы составляет:</i>	$\frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\bar{p}(100 - \bar{p})}} = 1.24$
Выберите метод формирования выборки:	<input type="text" value="не выбран"/>
В каких единицах представлены результаты исследования?	<input type="text" value="доли, проценты"/>
Введите предполагаемое или полученное в пилотном исследовании значение ожидаемой частоты явления в основной группе (P_1) в %:	<input type="text" value="85"/>
<i>Частота обратного события ($q_1 = 100 - P_1$) составляет:</i>	15%
Введите предполагаемое или полученное в пилотном исследовании значение ожидаемой частоты явления в контрольной группе (P_2) в %:	<input type="text" value="23"/>
<i>Частота обратного события ($q_2 = 100 - P_2$) составляет:</i>	77%
Введите численность генеральной совокупности (N):	<input type="text"/>

Рисунок 2.3 – Калькулятор с сайта Medstatistic.ru [91] для расчета объема и мощности выборки

В основную группу второго этапа (группа 3) были включены 21 женщина с ППСР, в контрольную (группа 4) – 21 женщина с ССР (соотношение 1:1).

Критерии включения:

- одноплодная беременность;
- спонтанное начало родовой деятельности при целом плодном пузыре или преждевременный разрыв плодных оболочек с последующим развитием спонтанной родовой деятельности;
- живорождение;

- наличие УЗ-признаков хронического эндоцервицита в I триместре при первой явке беременной в ЖК №12 «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»;
- наличие снимков УЗИ ШМ в I триместре при первой явке беременной в ЖК №12 «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»;
- наличие полной медицинской документации.

Критериями исключения стали те же, что и в первом этапе исследования.

Первичная медицинская документация. Сбор данных осуществлялся из следующих источников:

- индивидуальная карта беременной и родильницы (форма 111/у);
- обменная карта (форма 113/у-20);
- история родов (форма 096/у);
- история развития новорожденного (форма 097/у);
- протоколы ультразвуковых и биохимических скрининговых исследований.

2.2 Методы обследования

2.2.1 Оценка клинико-anamнестических данных

При анализе клинико-anamнестических данных учитывались следующие параметры.

1. Социально-демографические показатели:

- возраст;
- семейное положение (зарегистрированный брак);
- занятость (работающая/неработающая);
- самооценка материально-бытовых условий.

2. Антропометрические данные:

- прегестационный индекс массы тела (ИМТ);
- наличие избыточной массы тела или ожирения.

3. Данные соматического анамнеза:

- наличие и структура экстрагенитальных заболеваний;
- вредные привычки (курение).

4. Данные гинекологического анамнеза:

- возраст менархе;
- характеристики менструального цикла (длительность цикла, продолжительность менструации, регулярность);
- перенесенные гинекологические заболевания;
- оперативные вмешательства на шейке матки (инструментальное расширение цервикального канала, радиохирургические/лазерные вмешательства, конизация).

5. Репродуктивный анамнез:

- возраст коитархе;
- паритет (первобеременные, повторнобеременные, первородящие, повторнородящие);
- исходы предыдущих беременностей (ранний и поздний выкидыш, неразвивающаяся беременность, искусственный аборт);
- привычное невынашивание беременности в анамнезе;
- осложнения предыдущих беременностей и родов (ИЦН, преждевременный разрыв плодных оболочек, разрывы шейки матки);
- сроки предшествующих родоразрешений.

6. Особенности настоящей беременности:

- наличие прегравидарной подготовки;
- срок первой явки в женскую консультацию.

Срок беременности рассчитывался на основании даты первого дня последней менструации с коррекцией по данным ультразвукового исследования первого триместра.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2023) [17].

Микробиологическое исследование мочи выполнялось при первой явке в женскую консультацию с целью выявления бессимптомной бактериурии (ББ). Диагноз ББ устанавливался при выявлении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в средней порции мочи при отсутствии клинических симптомов инфекции мочевыводящих путей.

Цитологическое исследование соскобов шейки матки проводилось при первой явке для скрининга предраковых изменений и оценки наличия воспалительного процесса. Забор материала осуществлялся с экзо- и эндоцервикса отдельными щетками (урогенитальный зонд типа D) до бимануального исследования, после введения зеркал и удаления слизи с поверхности шейки матки, в соответствии с клиническим протоколом «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2024) [45].

Микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала выполнялось при наличии жалоб на патологические выделения из половых путей (вагинальный дискомфорт, изменение характера выделений, зуд, жжение, неприятный запах). Определялись: общее количество бактерий, *Lactobacillus* spp., факультативно- и облигатно-анаэробные микроорганизмы, дрожжеподобные грибы с определением титра. Материал собирался при осмотре шейки матки в зеркалах ватным тампоном-зондом (зонд тип А2 универсальный) и помещался в пробирку с транспортной средой. Посевы производились на кровяной агар с последующим инкубированием в термостате в течение 24–72 часов. Видовая идентификация проводилась с использованием бактериологического анализатора Vitek2.

Диагностика бактериального вагиноза (БВ) осуществлялась на основании клинических критериев Amsel при наличии не менее трех из четырех признаков: гомогенные выделения, рН влагалищного отделяемого $>4,5$, положительный аминотест, наличие «ключевых клеток» при микроскопии.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах General Electric Voluson E6/E8/S10 (General Electric Company, США) и Mindray M9T с

использованием конвексных датчиков C1-5-D/C-1-5-RS (частота 2–5 МГц) и внутрисполостных микроконвексных датчиков IC5-9D (частота 3,6–9,0 МГц), IC9-RS (частота 2,9–9,7 МГц), V11-3Ws (частота 7,5 МГц). Допплерометрическое исследование кровотока проводилось в режиме направленного цветового и энергетического картирования.

Пренатальный скрининг первого триместра (срок 11⁰–13⁶ недель) выполнялся в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 1130н от 20.10.2020, международными рекомендациями Fetal Medicine Foundation (FMF) и клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2025) [17, 91] и включал:

– биохимическое исследование сыворотки крови на оборудовании PerkinElmer AutoDELFIA (США) с количественным определением: свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), и плацентарного фактора роста (PIGF);

– ультразвуковое исследование с определением: копчико-теменного размера (КТР), толщины воротникового пространства (ТВП), бипариетального размера (БПР), окружности головки (ОГ), окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДлБ), анатомических особенностей плода, расположения хориона и количества околоплодных вод. При доплерометрии исследовались: частота сердечных сокращений плода, пиковый индекс в венозном протоке и маточных артериях;

– цервикометрию с измерением длины сомкнутой части цервикального канала трансвагинальным или трансабдоминальным доступом (в зависимости от клинической ситуации).

Обработка результатов скрининга осуществлялась с помощью программы ASTRAIA (FMF, Великобритания) [91] с расчетом индивидуального риска хромосомных аномалий, преэклампсии, преждевременных родов и задержки роста плода.

Пренатальный скрининг второго триместра (срок 18⁰–20⁶ недель) включал следующие показатели.

1. Расширенную фетометрию с определением: БПР, лобно-затылочного размера (ЛЗР), ОГ, размеров мозжечка, заднего рога боковых желудочков, ОЖ, ДлБ, длины плечевой кости; расчетом соотношений БПР/ЛЗР, БПР/ДлБ и предполагаемой массы плода.

2. Оценку анатомического строения плода, расположения и структуры плаценты, количества сосудов пуповины и ее прикрепления к плаценте, индекса амниотической жидкости (ИАЖ).

3. Допплерометрию с определением пульсационного индекса в маточных артериях и артерии пуповины.

4. Повторную цервикометрию с измерением длины сомкнутой части цервикального канала и оценкой формы внутреннего зева (Т-, Y-, V- или U-образная). Особое внимание уделялось динамике изменений длины шейки матки по сравнению с первым скринингом.

На втором этапе исследования УЗИ при первой явке в женскую консультацию включало: оценку размеров плодного яйца, желточного мешка, КТР эмбриона, наличия сердцебиения плода, а также детальную оценку анатомо-функционального состояния шейки матки с определением наличия, локализации, размеров и количества кистозных образований (наботовых кист).

Кардиотокография (КТГ) проводилась в третьем триместре беременности и в родах с анализом базальной частоты сердечных сокращений плода, вариабельности базального ритма, акцелераций и децелераций. Интерпретация кардиотокограмм осуществлялась в соответствии с классификацией FIGO (2015) с выделением нормального, сомнительного и патологического типов. Сомнительный и патологический типы КТГ расценивались как признаки гипоксии плода.

Все результаты ультразвуковых и биохимических исследований фиксировались в индивидуальных протоколах и вносились в электронную базу данных.

2.2.4 Оценка течения беременности, родов и послеродового периода

В ходе исследования анализировали следующие осложнения беременности. Угроза прерывания гестации оценивалась по наличию кровянистых выделений из половых путей и/или признаков отслойки хориона/плаценты по данным ультразвукового исследования; учитывались факт госпитализации по данному показанию и применение препаратов прогестеронового ряда.

В числе инфекционно-воспалительных осложнений анализировались нарушения вагинального микробиома (неспецифический вагинит, кандидозный вульвовагинит, БВ), в том числе диагностированные до 16 недель беременности, а также рецидивирующий дисбиоз влагалища, ББ, инфекции мочевых путей и острые респираторные вирусные инфекции.

ИЦН диагностировалась при укорочении сомкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм и/или дилатации цервикального канала ≥ 10 мм на всем протяжении ранее 37 недель беременности при отсутствии клинической картины угрожающих ПР, в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. Фиксировались методы коррекции ИЦН: установка акушерского разгружающего пессария и наложение швов на шейку матки (серкляж). Преэклампсия диагностировалась в соответствии с клиническими рекомендациями [28]. Нарушения маточно-плацентарного кровотока определялись по данным ультразвуковой доплерографии согласно тем же рекомендациям. Маловодие и многоводие диагностировались на основании индекса амниотической жидкости: значения менее 8 см расценивались как маловодие, более 24 см – как многоводие.

При анализе особенностей родоразрешения учитывались срок родоразрешения, способ родоразрешения (самопроизвольные роды, оперативные вагинальные роды с применением вакуум-экстрактора, экстренное кесарево сечение), продолжительность родов, наличие ПРПО и длительность безводного промежутка.

В числе осложнений родового акта анализировались тазовое предлежание

плода, аномалии родовой деятельности и клинически узкий таз, диагностика которых осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 15]. Дистресс плода устанавливался на основании патологического типа КТГ по классификации FIGO (2015) и/или мекониального окрашивания околоплодных вод [102]. Хориоамнионит диагностировался на основании клинических критериев (фебрильная лихорадка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, тахикардия матери ≥ 100 уд/мин, тахикардия плода ≥ 160 уд/мин) в соответствии с клиническими рекомендациями [6]. Также фиксировались травмы мягких родовых путей, включая разрывы шейки матки, влагалища и промежности.

В структуре послеродовых осложнений анализировались дефект последа, гипотоническое кровотечение (патологическая кровопотеря более 0,5% массы тела), субинволюция матки, послеродовый эндометрит в соответствии с клиническими рекомендациями [23], гематома вульвы и влагалища, нагноение послеоперационного шва, а также лактостаз.

2.2.5 Оценка структуры неонатальных осложнений

Данные о новорожденных извлекались из истории развития новорожденного (форма 097/у). Анализировались масса тела при рождении, оценка состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (Рисунок 2.4), а также необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В структуре осложнений раннего неонатального периода оценивались респираторные нарушения (синдром дыхательных расстройств, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность I и II степени, транзиторное тахипноэ), неврологические осложнения (церебральная депрессия, внутрижелудочковые кровоизлияния), метаболические нарушения (гипогликемия, гипербилирубинемия), нарушения терморегуляции, трудности во вскармливании, а также кефалогематома, врожденная анемия, неонатальная тромбоцитопения, врожденный гидронефроз, некротизирующий энтероколит и дефект

межжелудочковой перегородки.

Клинические признаки	Баллы		
	0	1	2
Сердцебиение	Отсутствует	Менее 100 уд/мин	Более 100 уд/мин
Дыхание	Отсутствует	Брадишное, нерегулярное	Ритмичное, крик громкий
Окраска кожи	Бледность или цианоз	Акроцианоз	Розовая
Мышечный тонус	Атония	Снижен	Активные движения
Рефлекторная возбудимость	Отсутствует	Гримаса или гипорефлексия	Удовлетворительная, громкий кашель

Рисунок 2.4 – Оценка по шкале Апгар

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Полученные данные систематизировали в специально разработанной электронной таблице Microsoft Office Excel 2018. Статистический расчет и анализ производили согласно параметрическим и непараметрическим методам с использованием программы IBM SPSS v.26 (разработчик – IBM Corporation, США) и StatTech v. 4.8.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные данные проверяли на нормальность распределения, используя критерий Колмогорова-Смирнова (количество исследуемых более 50), а также показатели эксцесса и асимметрии и анализ гистограммы. При $p < 0,05$ распределение считали отличным от нормального, при $p > 0,05$ – распределение считали нормальным.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение

которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления 5 и более) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

3.1 Результаты первого этапа исследования

3.1.1 Клинико-анамнестическая характеристика

В соответствии с поставленными задачами нами было проведено клинико-анамнестическое обследование 125 женщин группы 1 (ППСР), родивших преждевременно на сроке 34⁰–36⁶ недель; и 125 женщин группы 2 (ССР), родивших на сроке 37⁰–41⁶ недель.

Женщины исследуемых групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,058$): медиана возраста в основной группе (ППСР) составила 33 года (Q_1 – Q_3 : 27–36), в группе 2 (ССР) – 30 лет (Q_1 – Q_3 : 27–34) (Таблица 3.1). То есть возраст не является статистически значимым предиктором ППСР ($p = 0,058$).

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп по возрасту

Группы	Me	Q_1 – Q_3	p^*
Группа 1 (ППСР), n=125	33	27–36	0,058
Группа 2 (ССР), n=125	30	27–34	

Примечание – * U-критерий Манна–Уитни

Однако изучение распределения женщин по возрастным группам (Рисунок 3.1) показало, что женщин в возрасте младше 20 лет и старше 40 лет в группе 1 было несколько больше, чем в группе 2 – 3,2% (n=4) против 0,8% (n=1) ($p = 0,370$) и 7,2% (n=9) против 4% (n=5) ($p = 0,357$) соответственно.

Роды чаще происходили в возрасте от 30 до 40 лет, чем в возрасте от 20 до 30 лет как в группе 1 – 54,4% (n=68) против 35,2% (n=44), так и в группе 2 – 52,8%

(n=66) против 42,4% (n=53). Различия внутри групп статистически значимы ($p < 0,001$).

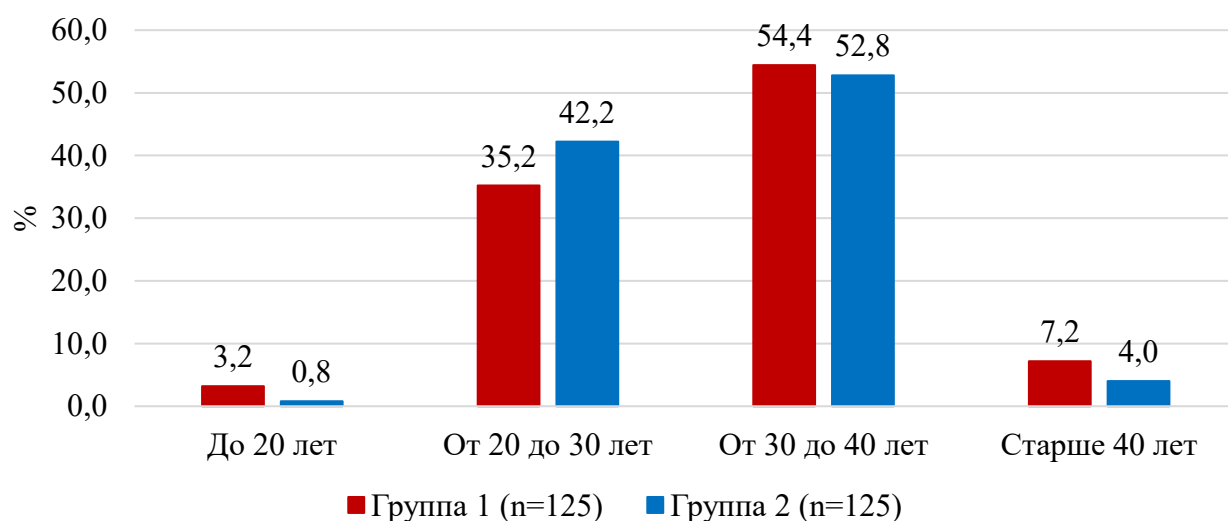


Рисунок 3.1 – Распределение обследованных женщин по возрастным группам, %

Анализ данных о прегестационном ИМТ показал, что медиана его значений в обеих группах была сопоставимой (Таблица 3.2), однако в группе 1 частота избыточной массы тела и ожирения была статистически значимо выше по сравнению с группой 2 – 16 (12,8%) и 6 (4,8%) соответственно ($p = 0,030$).

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп по ИМТ

Группы	Me	Q ₁ –Q ₃	p*
Группа 1 (ППСР), n=125	24	22–26	0,694
Группа 2 (ССР), n=125	24	22–26	

Примечание – * U-критерий Манна–Уитни.

Распространенность вредных привычек, таких как курение, была сопоставимой ($p = 0,195$) между группой 1 (n=11; 8,8%) и группой 2 (n=5; 4,1%). Встречаемость отрицательного резус-фактора так же статистически значимо не различалась ($p = 0,593$) и в группе 1 составила 13,6% (n=17), в группе 2 – 16% (n=20).

ПГП (Рисунок 3.2) прошла каждая четвертая женщина группы 2, тогда как в группе 1 – только каждая десятая, различия статистически значимы ($p = 0,003$).

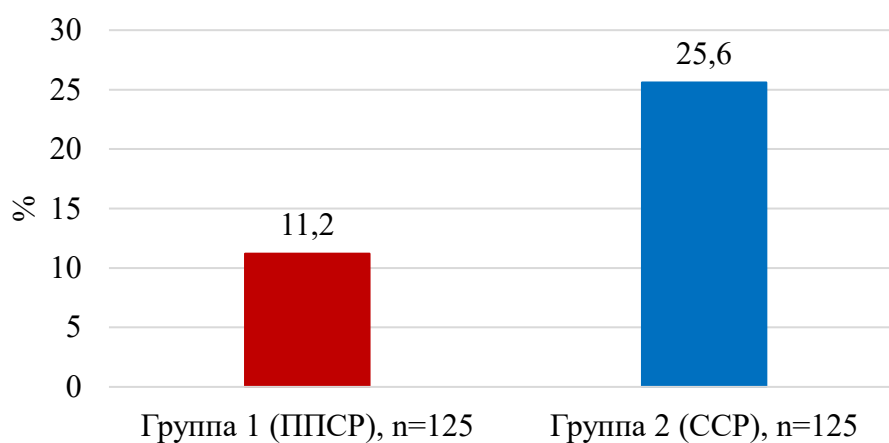


Рисунок 3.2 – Частота ПГП в исследуемых группах

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости ЭГЗ в целом, которые встречались у 98 (78,4%) женщин группы 1 и 96 (76,8%) женщин группы 2 ($p = 0,76$), однако медиана количества ЭГЗ на одну женщину была в 2 раза выше в группе 1 ($Me=2$; Q_1-Q_3 : 1–3) по сравнению с группой 2 ($Me=1$; Q_1-Q_3 : 1–2), различия статистически значимы ($p = 0,002$).

В структуре ЭГЗ (Таблица 3.3) наиболее частым заболеванием в обеих группах была анемия.

Таблица 3.3 – Структура ЭГЗ в исследуемых группах

Заболевания	Группа 1 (ППСП), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p*
	n	%	n	%	
Сердечно-сосудистой системы	18	14,4	17	13,6	0,855
Желудочно-кишечного тракта	12	9,6	12	9,6	1,000
Печени и желчевыводящих путей	11	8,8	8	6,4	0,634
Щитовидной железы	24	19,2	19	15,2	0,418
Аллергические заболевания	27	21,6	22	17,6	0,426
Органов зрения	29	23,2	26	20,8	0,647
Анемия	31	24,8	33	26,4	0,772

Примечание – * критерий χ^2 Пирсона

Заболевания щитовидной железы и аллергические заболевания встречались чаще в группе 1, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,100$ и $p = 0,164$ соответственно).

По остальным ЭГЗ, представленным в таблице, статистически значимой разницы между группами не выявлено.

Анализ особенностей менструальной функции, представленный в Таблице 3.4, показал, что у всех обследованных женщин менархе наступило в возрасте 13 лет (Me=13; Q₁–Q₃: 13–14), а медиана длительности МЦ составила 28 дней (Me=28; Q₁–Q₃: 28–28). Статистически, но не клинически значимыми оказались различия по такому параметру, как длительность менструации ($p < 0,001$), которая в группе 1 была достоверно больше, чем в группе 2.

Таблица 3.4 – Характеристика менструальной функции у обследованных женщин

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	Me / n	Q1–Q2 / %	Me / n	Q1–Q2 / %	
Возраст менархе, полных лет	13	13–14	13	13–14	0,658*
Длительность менструального цикла, дни	28	28–28	28	28–28	0,441*
Длительность менструации, дни	6	6–7	4	4–5	<0,001*
Нерегулярность менструального цикла	17	13,6	14	11,2	0,565**

Примечание – * U-критерий Манна–Уитни; ** критерий χ^2 Пирсона

Гинекологические заболевания (Рисунок 3.3) достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались у женщин основной группы.

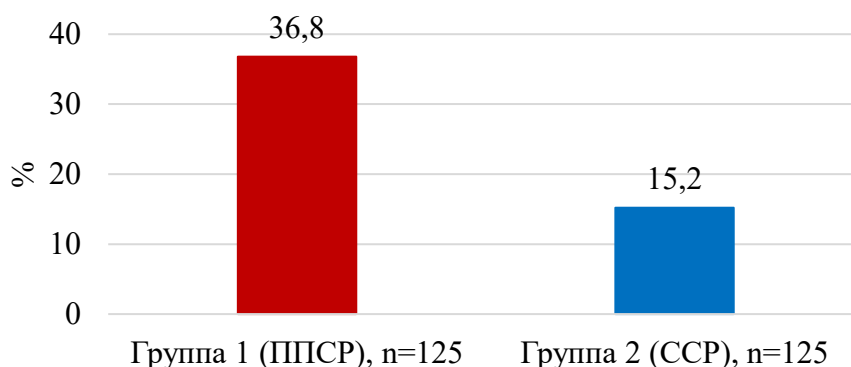


Рисунок 3.3 – Частота гинекологических заболеваний у обследованных женщин

В структуре перенесенных гинекологических заболеваний (Таблица 3.5) у женщин основной группы преобладала миома матки, частота которой была в 2,5 раза больше, чем в группе 2, различия статистически значимы ($p = 0,40$).

Таблица 3.5 – Структура гинекологических заболеваний в анамнезе

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	n	%	n	%	
Аномалии развития матки	3	2,4	0	0	0,247*
Миома матки	15	12,0	6	4,8	0,040**
Эндометриоз	3	2,4	3	2,4	1,000*
Объемные образования яичников	2	1,6	5	4,0	0,451*
Синдром поликистозных яичников	3	2,4	0	0	0,247*
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	5	4,0	0	0	0,060**
Гиперпластические процессы эндометрия	1	0,8	0	0	1,000*
Полипы эндометрия	12	9,6	3	2,4	0,030*
Полипы цервикального канала	8	6,4	0	0	0,007**
Инфекции, передающиеся половым путем	4	3,2	4	3,2	1,000*

Примечание – * точный критерий Фишера; **критерий χ^2 Пирсона

Также были установлены значимые различия ($p = 0,007$) по встречаемости полипов эндометрия и ЦК: в группе 1 их частота составила 9,6% ($n=12$) и 6,4% ($n=8$), в группе 2 – 2,4% ($n=3$) и 0% ($n=0$) соответственно ($p = 0,030$ и $p = 0,007$ соответственно). Не было установлено различий между группами по частоте встречаемости эндометриоза, объемных образований яичников, перенесенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Некоторые гинекологические заболевания, такие как аномалии развития матки, синдром поликистозных яичников (СПЯ), цервикальная интраэпителиальная неоплазия, гиперпластические процессы эндометрия, встречались только у женщин основной группы.

Вмешательства на ШМ в анамнезе при гинекологических заболеваниях, такие как инструментальное расширение ЦК ≥ 2 раз, радиохирургические/лазерные вмешательства на ШМ, статистически значимо чаще встречались у женщин группы 1 (ППСР) ($p < 0,05$). Из них конизация ШМ была выполнена у 1 (0,8%) женщины группы 1 (ППСР) (Рисунок 3.4).

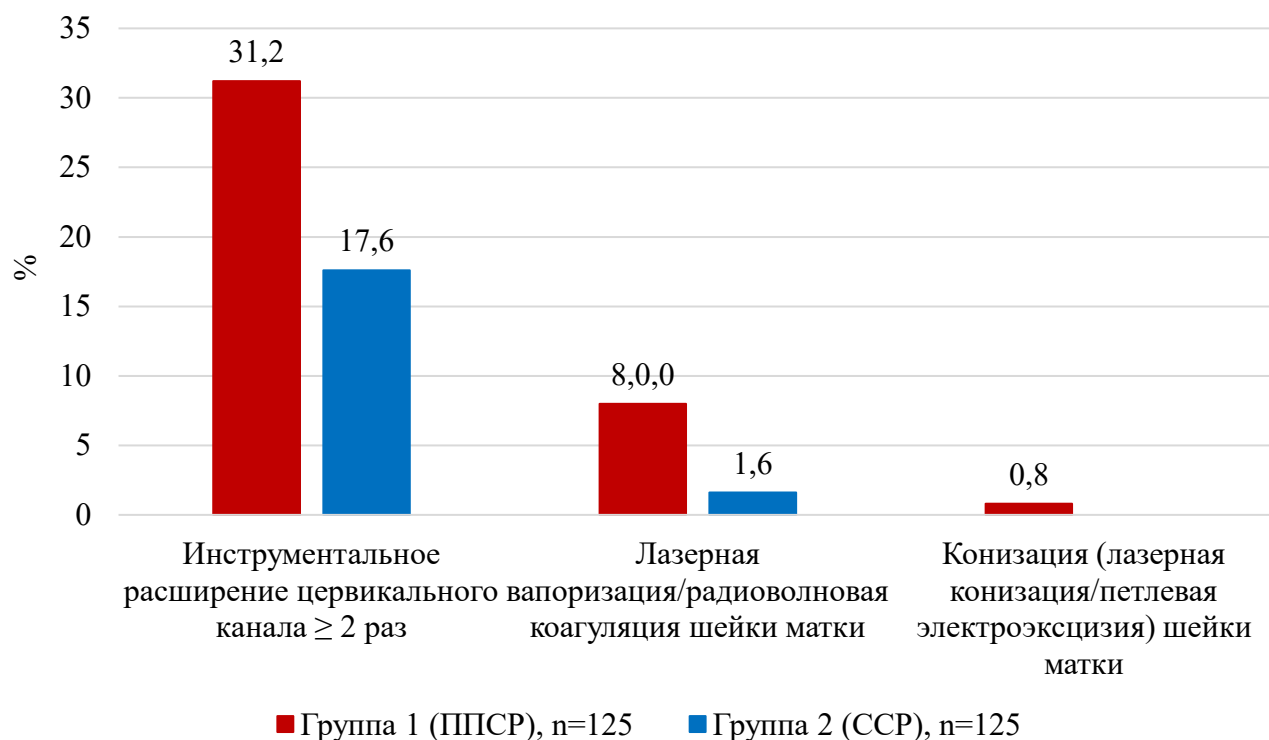


Рисунок 3.4 – Частота вмешательств на ШМ в анамнезе

Изучение особенностей репродуктивной функции у обследованных женщин показало, что возраст коитархе (Рисунок 3.5) был несколько ниже в группе 1 ($Me=20$; $Q1-Q3$: 18–22) по сравнению с группой 2 ($Me=21$; $Q1-Q3$: 18–22), но без статистически значимых различий ($p = 0,100$).

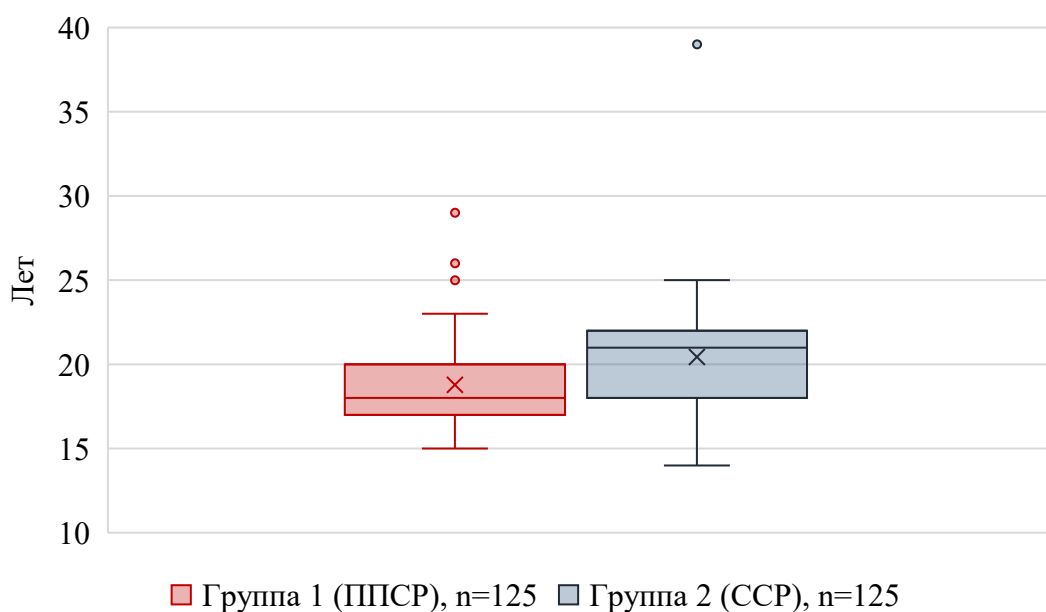


Рисунок 3.5 – Возраст коитархе у женщин исследуемых групп, лет, Me ($Q1-Q3$)

Количество первобеременных в группе 1 было несколько выше ($n=42$; 33,6%) по сравнению с группой 2 ($n=38$; 30,4%), без статистически значимых различий ($p = 0,588$). Также не было установлено достоверных отличий между группами по количеству повторнородящих ($p = 0,383$): в группе 1 этот показатель составил 65 (52%) женщин, в группе 2 – 58 (46,4%) женщин.

Распространенность причин прерывания беременности так же была сопоставимой между исследуемыми женщинами. Ранний выкидыш (до 12 недель) при предыдущей беременности произошел у 11 (8,8%) пациенток группы 1 и у 8 (6,4%) – группы 2 ($p = 0,354$), поздний выкидыш (от 13 до 22 недель) – у 4 (3,2%) и 1 (0,8%) соответственно ($p = 0,372$). Привычное невынашивание беременности (ПНБ) и неразвивающаяся беременность (НБ) встречались в группе 1 и группе 2 с частотой 3,2% ($n=4$) и 0,8% ($n=1$) ($p = 0,372$), 16% ($n=20$) и 12% ($n=15$) ($p = 0,423$) соответственно. На искусственный аборт указали 19 (15,2%) женщин группы 1 и 16 (12,8%) – группы 2 ($p = 0,423$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Особенности репродуктивного анамнеза обследованных женщин

Параметр	Группа 1 (ППСР), $n=125$		Группа 2 (ССР), $n=125$		p
	n	%	n	%	
Первобеременные	42	33,6	38	30,4	0,588*
Повторнобеременные	83	66,4	87	69,6	0,588*
Первородящие	65	52,0	58	46,4	0,383*
Повторнородящие	60	48,0	67	53,6	0,376*
Ранний выкидыш в анамнезе	11	8,8	8	6,4	0,354*
Поздний выкидыш в анамнезе	8	6,4	3	2,4	0,223**
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	4	3,2	1	0,8	0,372**
Искусственный аборт в анамнезе	19	15,2	16	12,8	0,341*
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	20	16,0	15	12,0	0,423*

Примечание – * критерий χ^2 Пирсона; ** точный критерий Фишера

ИЦН одинаково часто ($p = 0,573$) осложняла течение предыдущей беременности у исследуемых женщин – у 8 (13,3%) женщин группы 1 и у 6 (9%) женщин группы 2.

При анализе данных об особенностях течения предыдущих родов были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по сроку родов (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Особенности течения предыдущих родов

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	Me / n	Q1–Q3 / %	Me / n	Q1–Q3 / %	
Срок предыдущих родов, недели	37,5	36–39	39	38–39,5	<0,001*
Поздние преждевременные спонтанные роды	22	17,6	6	4,8	0,001***
Преждевременный разрыв плодных оболочек	11	8,8	0	0	<0,001**
Разрывы шейки матки в родах	37	61,7	25	37,3	0,006***

Примечание – * U-критерий Манна–Уитни; **точный критерий Фишера; *** критерий χ^2 Пирсона

Предыдущие роды наступали на сроке 34⁰–36⁶ недель достоверно чаще ($p = 0,001$) в группе 1, чем в группе 2. При этом ПРПО происходил в предыдущих родах только у женщин основной группы. Разрывами ШМ достоверно чаще ($p = 0,012$) осложнялись предыдущие роды у женщин группы 1.

3.1.2 Особенности течения беременности, родов и послеродового периода

Анализ характера течения настоящей беременности у обследованных женщин (Рисунок 3.6) показал, что медиана срока первой явки в ЖК была статистически значимо больше ($p = 0,006$; U-критерий Манна–Уитни) в группе 1 (Me=9 недель; Q1–Q3: 8–11) по сравнению с группой 2 (Me=8 недель; Q1–Q3: 7–10).

Беременные группы 1 достоверно чаще ($p < 0,001$) были госпитализированы по причине угрозы прерывания беременности по сравнению с женщинами группы 2. Дотация препаратами прогестеронового ряда одинаково часто встречалась в обеих группах исследования ($p = 0,293$) (Таблица 3.8).

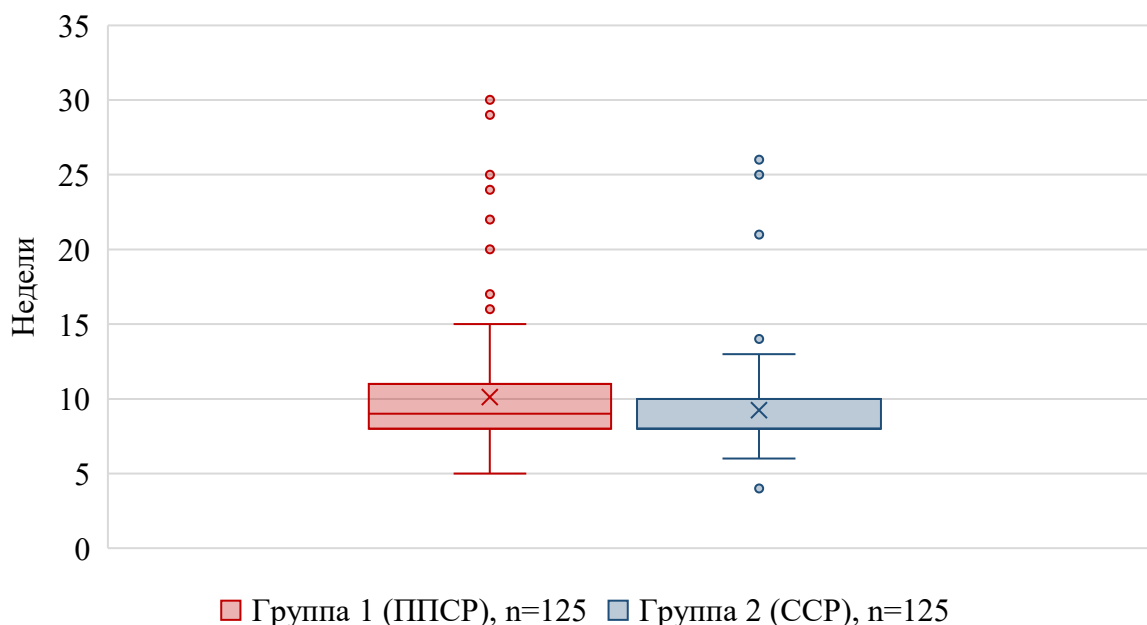


Рисунок 3.6 – Срок первой явки беременной в ЖК, недели, Me (Q₁–Q₃)

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика особенностей течения настоящей беременности

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p*
	n	%	n	%	
Госпитализация с угрозой прерывания беременности	55	44,0	23	18,4	<0,001
Дотация препаратами прогестеронового ряда	42	76,4	20	87,0	0,293

Примечание – * критерий χ^2 Пирсона

По частоте неинфекционных осложнений беременности женщины исследуемых групп были сопоставимы (Рисунок 3.7). Плацентарная недостаточность (ПН), умеренная ПЭ, маловодие и многоводие встречались одинаково часто в обеих группах ($p > 0,05$).

У 48 (19,2%) из 250 беременных в первом триместре были диагностированы различные нарушения вагинального микробиома, которые достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались в группе 1 (n=35; 28%) по сравнению с группой 2 (n=13; 10,4%). Сводные данные по частоте различных дисбиозов влагалища представлены в Таблице 3.9.

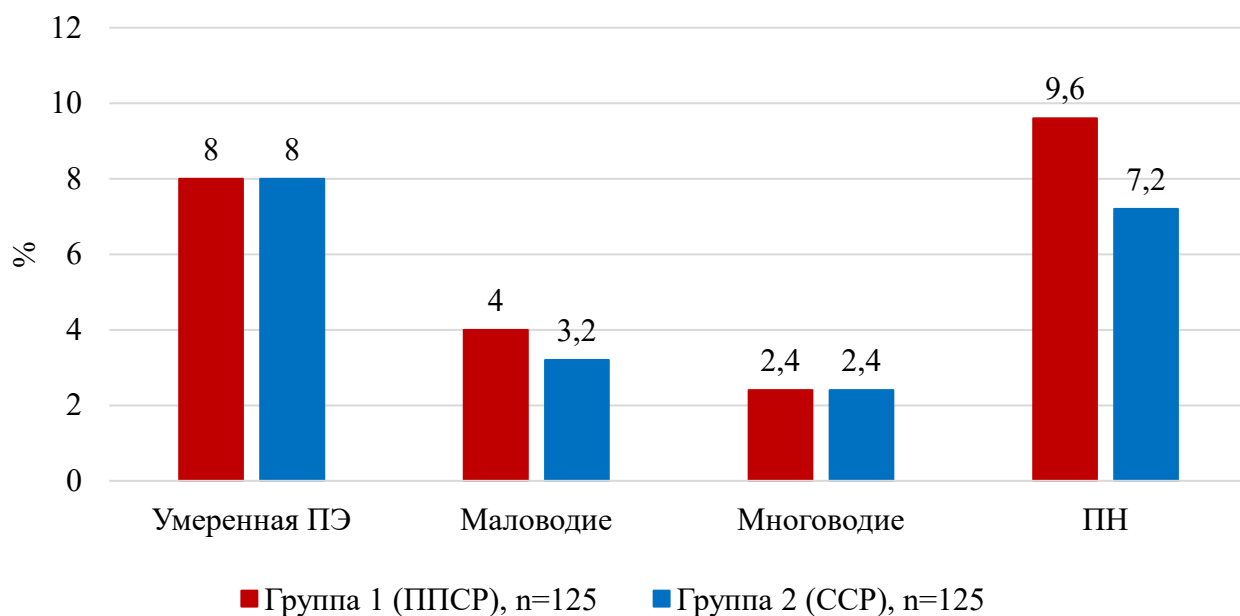


Рисунок 3.7 – Частота неинфекционных осложнений беременности

Таблица 3.9 – Частота дисбиозов в данную беременность, n (%)

Диагноз	Группа 1 (ППСР), n=35		Группа 2 (ССР), n=13		p
	n	%	n	%	
Вагинит неспецифический	14	40,0	7	53,8	0,516**
Кандидозный вульвовагинит	9	25,7	5	38,5	0,410**
Бактериальный вагиноз до 16 недель беременности	12	34,3	1	7,7	0,003*
Рецидив дисбиоза влагалища	11	31,4	0	0	0,023*

Примечание – *точный критерий Фишера; **критерий χ^2 Пирсона

Вагинит неспецифический был наиболее диагностируемым типом вагинального дисбиоза в обеих группах. Распространенность кандидозного вульвовагинита (КВВ) составила 25,7% и 38,5% соответственно ($p = 0,410$), БВ до 16 недель беременности – 34,3% и 7,7% соответственно ($p = 0,003$). Рецидив дисбиоза влагалища во время беременности развился у 11 (31,4%) беременных только основной группы ($p = 0,023$).

В структуре инфекционных осложнений беременности (Рисунок 3.8) у всех пациенток преобладали острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

БВ ($\geq 10^5$ КОЕ) и инфекции мочевых путей (ИМВП) достоверно чаще

встречались у пациенток группы 1 по сравнению с группой 2– ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

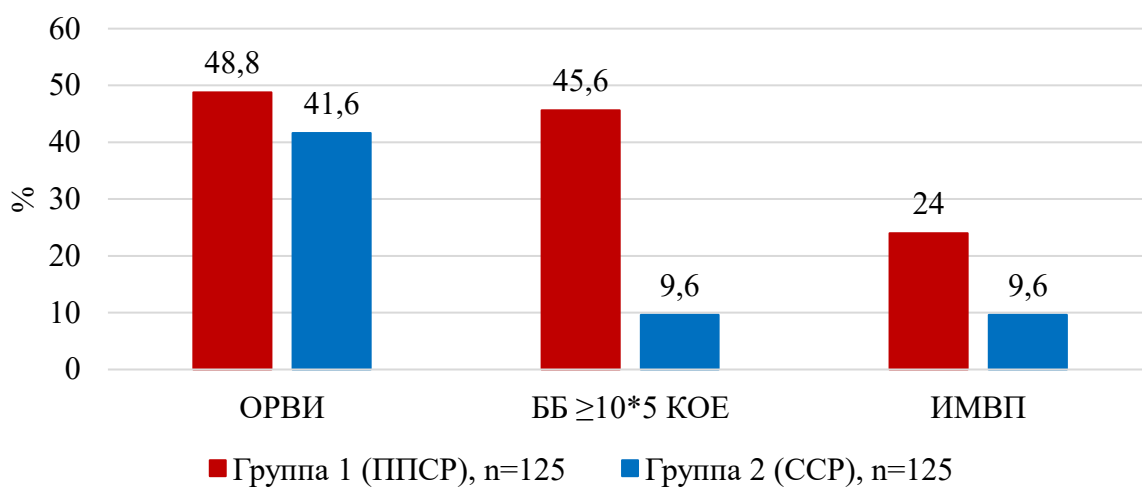


Рисунок 3.8 – Частота инфекционных осложнений беременности

ИЦН, диагностированная на основании данных длины сомкнутой части ЦК (≤ 25 мм в 24 недели гестации и ранее) осложнила беременность у 30 (24%) женщин группы 1 и у 9 (7,2%) – группы 2 ($p < 0,001$) (Рисунок 3.9).

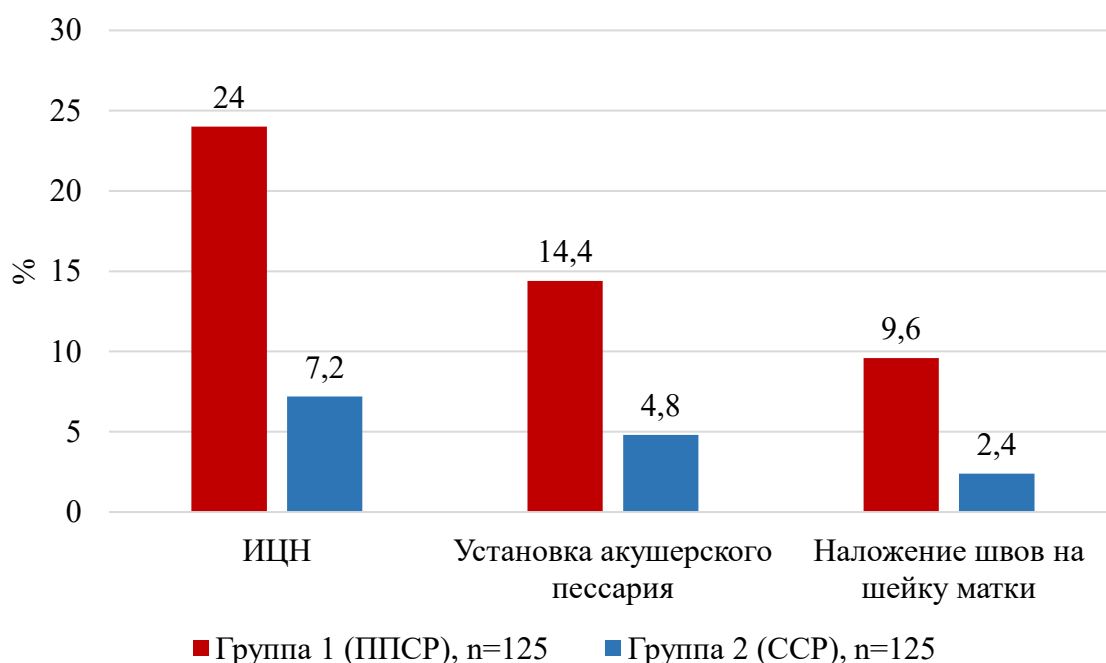


Рисунок 3.9 – Частота ИЦН при настоящей беременности и методов ее коррекции

С целью коррекции ИЦН установка акушерского pessaria была выполнена 18 (14,4%) женщинам группы 1 и 6 (4,8%) пациенткам группы 2 ($p = 0,010$), а применение цервикального серкляжа – у 12 (9,6%) и 3 (2,4%) соответственно ($p = 0,030$). По продолжительности родов не было установлено статистически значимых различий между группами ($p = 0,241$).

Роды через естественные родовые пути произошли у 91 (72,8%) женщины группы 1 и у 93 (74,4%) – группы 2, из них с применением вакуум-экстрактора окончились 3 (2,4%) и 2 (1,6%) родов соответственно. Абдоминальное родоразрешение в экстренном порядке было выполнено у 34 (27,2%) женщин группы 1 и у 32 (25,6%) – группы 2. Статистически значимых различий между показателями не установлено (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Способы родоразрешения

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	n	%	n	%	
Вагинальные роды	91	72,8	93	74,4	0,774*
Из них оперативные вагинальные роды	3	2,4	2	1,6	1,000**
Экстренное кесарево сечение	34	27,2	32	25,6	0,774*

Примечание – *критерий χ^2 Пирсона; **точный критерий Фишера

Не было установлено достоверных различий между группами по частоте ПРПО, тазового предлежания плода, дистресс-синдрома плода (как показания к экстренному родоразрешению путем кесарева сечения), клинически узкого таза, аномалий родовой деятельности, разрывов влагалища, разрывов промежности, разрывов ШМ (Таблица 3.11).

При сравнительном анализе длительности безводного промежутка (Рисунок 3.10) было установлено, что медиана его значений была статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – 6,5 часов (Q1–Q3: 1,0–14,0) против 3,5 часов (Q1–Q3: 0,5–8,5) соответственно ($p = 0,006$). ХА был диагностирован у 26 (20,8%) пациенток группы 1 и у 7 (5,6%) – группы 2 ($p < 0,001$).

Таблица 3.11 – Структура и частота осложнений родов

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	n	%	n	%	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	65	52,0	50	40,0	0,057*
Тазовое предлежание плода	15	12,0	7	5,6	0,074*
Дистресс-синдром плода	14	11,2	9	7,2	0,274*
Клинически узкий таз	3	2,4	4	3,2	1,000**
Аномалии родовой деятельности	12	9,6	9	7,2	0,649*
Разрывы влагалища	8	6,4	9	7,2	1,000*
Разрывы промежности	5	4,0	4	3,2	1,000**
Разрывы шейки матки	9	7,2	2	1,6	0,060**

Примечание – *критерий χ^2 Пирсона; **точный критерий Фишера

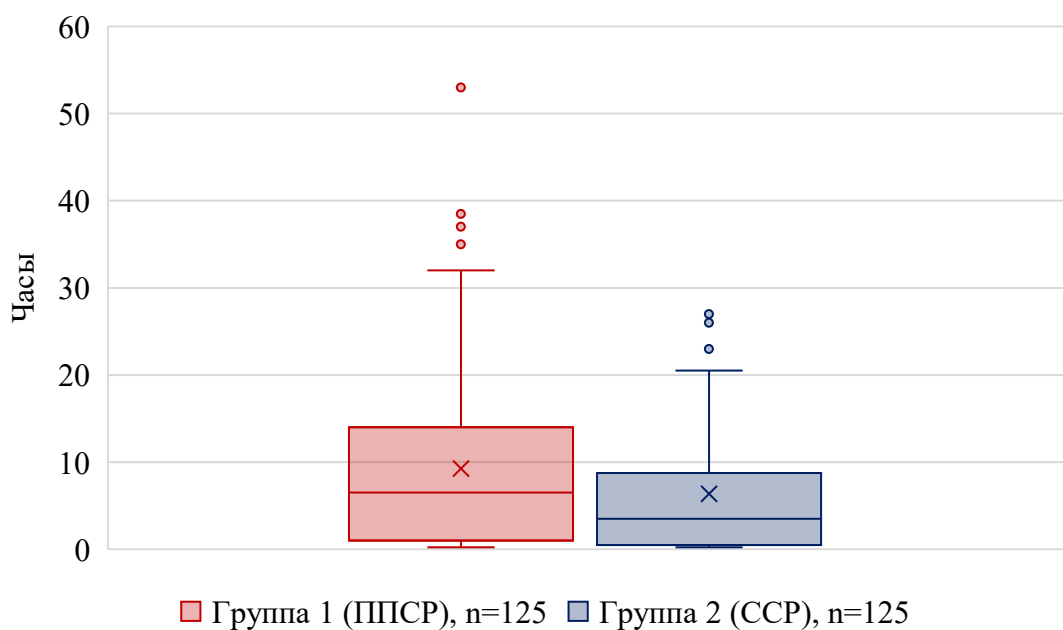


Рисунок 3.10 – Медиана длительности безводного промежутка, часы,
Me (Q₁–Q₃)

В структуре осложнений послеродового периода (Таблица 3.12) преобладали лактостаз и субинволюция матки, различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 3.12 – Осложнения послеродового периода

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	n	%	n	%	
Дефект последа	5	4,0	5	4,0	1,000**
Гипотоническое кровотечение	7	5,6	4	3,2	0,540*
Субинволюция матки	13	10,4	8	6,4	0,254**
Лактостаз	22	17,6	13	10,4	0,101**
Эндометриит послеродовый	6	4,8	4	3,2	0,749*
Гематома вульвы и влагалища	8	6,4	6	4,8	0,784*
Нагноение послеоперационного шва	2	1,6	1	0,8	1,000*

Примечание – *точный критерий Фишера; **критерий χ^2 Пирсона

Осложнения послеродового периода встречались с сопоставимой частотой в обеих группах ($p > 0,05$). Лактостаз развился у 17,6% родильниц группы 1 и у 10,4% – группы 2, субинволюция матки – соответственно у 10,4% и 6,4%, гематома вульвы и влагалища – соответственно у 6,4% и 4,8%, гипотоническое кровотечение – соответственно у 5,6% и 3,2%, послеродовый эндометриит – соответственно у 4,8% и 3,2%, дефект последа – у 4% в каждой группе, нагноение послеоперационного шва – соответственно у 1,6% и 0,8%.

3.1.3 Частота и структура неонатальных осложнений

Всего за период исследования родилось 250 живых детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7–9 баллов в группе 1 ($Me=8,0$; Q1-Q3: 8,0–8,0), в группе 2 – 8–9 баллов ($Me=9,0$; Q1-Q3: 9,0–9,0), на 5-й минуте – 8–9 баллов ($Me=9,0$; Q1-Q3: 8,0–9,0) и 9–9 баллов ($Me=9,0$; Q1-Q3: 9,0–9,0) соответственно, различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

В соответствии с критериями включения в исследование, диапазон массы тела новорожденных в группе 1 составил от 2120 до 3350 г ($Me=2590$; Q1-Q3: 2380–2870), в группе 2 – от 2780 до 4670 г ($Me=3470$; Q1-Q3: 3300–3550). Медиана массы тела новорожденных (Рисунок 3.11) в группе 1 была достоверно ниже по сравнению с группой 2 ($p < 0,001$).

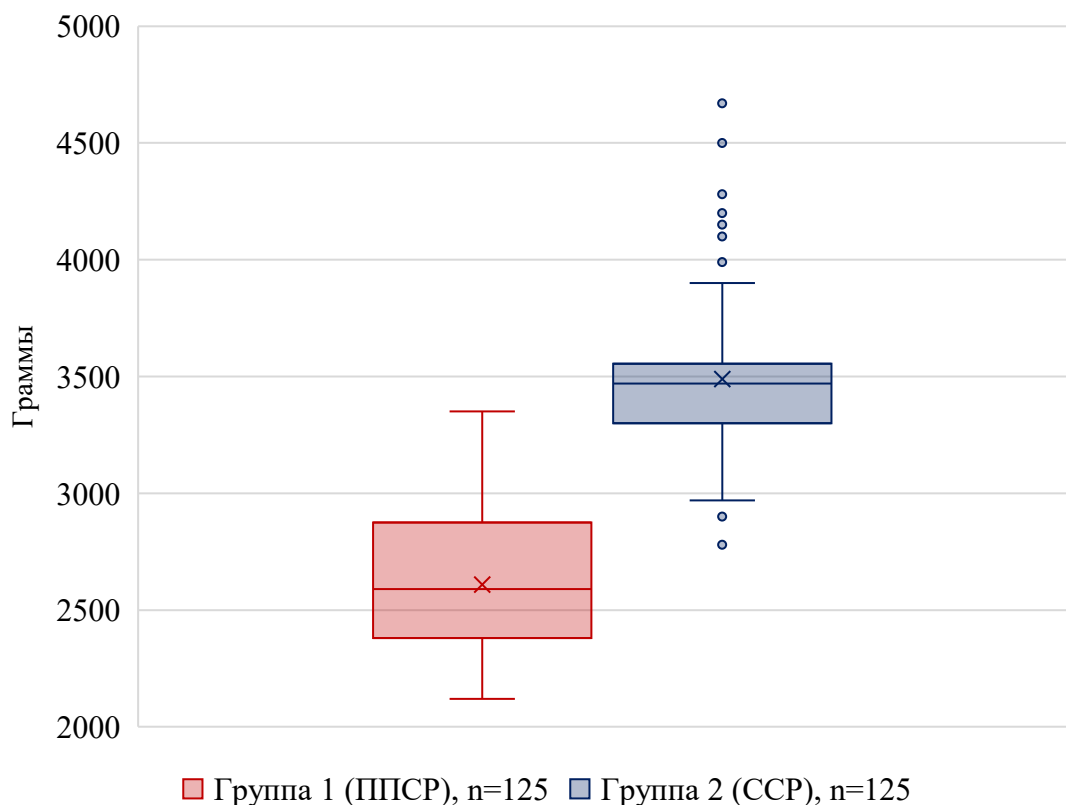


Рисунок 3.11 – Медиана массы тела новорожденных, граммы, Me (Q1-Q3)

Структура осложнений раннего неонатального периода представлена в Таблице 3.13. Как следует из представленных данных, почти каждый второй новорожденный группы 1 был переведен в ОРИТ новорожденных, тогда как данный показатель в группе 2 был ниже почти в 7 раз ($p < 0,001$). Причинами перевода в ОРИТ новорожденных основной группы стали: развитие дыхательной недостаточности (ДН) на фоне синдрома дыхательных расстройств (СДР) ($n=22$; 17,6%), врожденной пневмонии ($n=30$; 24%), церебральной депрессии ($n=17$; 13,6%), а также ВЖК ($n=5$; 4%) и нарушения терморегуляции ($n=14$; 11,2%).

В группе 2 частота этих осложнений была значимо меньше. Транзиторное тахипноэ, встречалось только у новорожденных основной группы. Гипогликемия была диагностирована у 36 (28,8%) новорожденных группы 1 и у 5 (4%) – группы 2, гипербилирубинемия – соответственно у 19 (15,2%) и 5 (4%), неонатальная тромбоцитопения – у 6 (4,8%) новорожденных группы 1, различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3.13 – Осложнения раннего неонатального периода

Параметр	Группа 1 (ППСР), n=125		Группа 2 (ССР), n=125		p
	n	%	n	%	
Необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных	67	53,6	10	8,0	<0,001*
Синдром дыхательных расстройств	22	17,6	–	–	<0,001**
Врожденная пневмония	30	24,0	4	3,2	<0,001**
Дыхательная недостаточность I степени	14	11,2	9	7,2	0,274*
Дыхательная недостаточность II степени	8	6,4	–	–	0,007**
Церебральная депрессия	17	13,6	3	2,4	0,001**
Трудности во вскармливании	39	31,2	6	4,8	<0,001*
Нарушение терморегуляции	14	11,2	2	1,6	0,003**
Гипогликемия	36	28,8	5	4,0	<0,001*
Гипербилирубинемия	19	15,2	5	4,0	0,003*
Транзиторное тахипноэ	7	5,6	–	–	0,014**
Внутрижелудочковое кровоизлияние	5	4,0	–	–	0,060**
Кефалогематома	11	8,8	6	4,8	0,315**
Врожденная анемия	10	8,0	–	–	0,002**
Неонатальная тромбоцитопения	6	4,8	–	–	0,029**
Врожденный гидронефроз	5	4,0	2	1,6	0,446**
Некротизирующий энтероколит	2	1,6	–	–	0,498**
Дефект межжелудочковой перегородки	5	4,0	–	–	0,060**

Примечание –*критерий χ^2 Пирсона; **точный критерий Фишера

Трудности во вскармливании наблюдались у 39 (31,2%) и 6 (4,8%) новорожденных группы 1 и группы 2 соответственно ($p < 0,001$).

3.2 Клиническая характеристика пациенток второго этапа исследования

На основании результатов первого этапа исследования, продемонстрировавших значимую роль инфекционно-воспалительных факторов в генезе ППСР, был проведен второй этап, направленный на изучение ультразвуковых маркеров ремоделирования шейки матки в первом триместре

беременности. В исследование включены 42 беременные: группа 3 (ППСР, n=21) и группа 4 (ССР, n=21).

Женщины обеих групп второго этапа исследования были сопоставимы по возрасту: медианный возраст в группе 3 (ППСР) составил 32 года (Q1–Q3: 28–36), в группе 4 (ССР) – 31 год (Q1–Q3: 27–35), различия статистически не значимы ($p = 0,638$) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Сопоставление возраста и ИМТ у женщин исследуемых групп

Показатель	Группа 3 (ППСР), n=21		Группа 4 (ССР), n=21		p*
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Возраст, лет	32	28–36	31	27–35	0,638
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9	22,5–27,0	24,3	23,0–26,0	0,641

Примечание – * U-критерий Манна–Уитни

Медианы ИМТ также были сопоставимы: 24,9 кг/м² (Q1–Q3: 22,5–27,0) в группе 3 и 24,3 кг/м² (Q1–Q3: 23,0–26,0) в группе 4 ($p = 0,641$), что указывает на отсутствие значимых различий по росто-весовым показателям.

Распределение пациенток по паритету также показало отсутствие статистически значимых различий: число первородящих в группе 3 составило 9 (42,9%), в группе 4 – 11 (52,4%) ($p = 0,565$), повторнородящих – 12 (57,1%) и 10 (47,6%) соответственно ($p = 0,564$) (Рисунок 3.12).

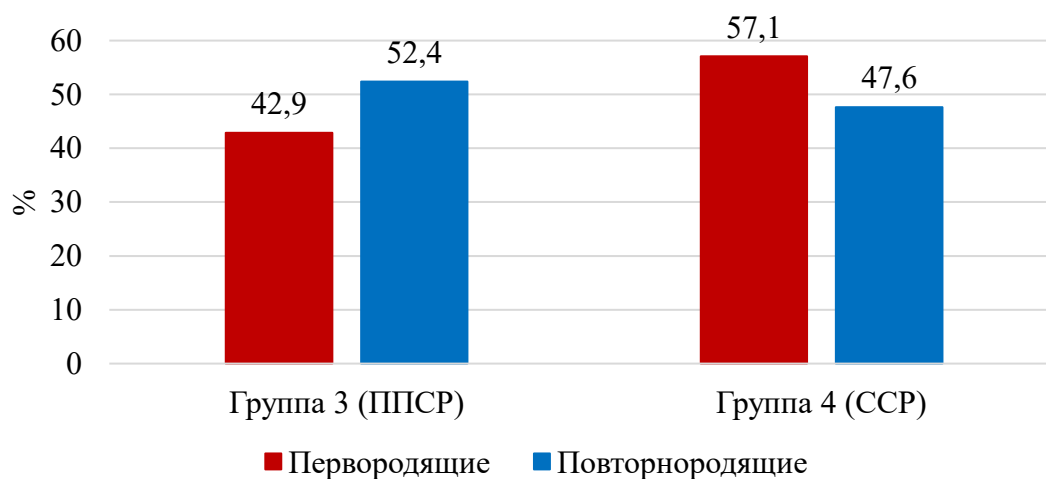


Рисунок 3.12 – Распределение исследуемых женщин по паритету

Изучение репродуктивного анамнеза выявило статистически значимые различия по ряду показателей. ПР в анамнезе зафиксированы у 8 женщин из группы 3 (38,1%) и у 1 женщины из группы 4 (4,8%) ($p = 0,020$). Оценка факторов, ассоциированных с ОАГА, показала достоверное преобладание этого показателя в группе 3 – 81,0% против 19,0% ($p < 0,001$).

Остальные категории – ПНБ, ПРПО и поздние самопроизвольные выкидыши – продемонстрировали различия, не достигшие статистической значимости (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Характеристика репродуктивного анамнеза у женщин исследуемых групп

Показатель	Группа 3 (ППСР), n=21		Группа 4 (ССР), n=21		p
	n	%	n	%	
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	2	9,5	1	4,8	1,000*
Поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе	2	9,5	1	4,8	1,000*
Преждевременный разрыв плодных оболочек в анамнезе	5	23,8	1	4,8	0,184*
Преждевременные роды в анамнезе	8	38,1	1	4,8	0,020*
Фактор отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза	17	81,0	4	19,0	<0,001*

Примечание – * точный критерий Фишера; ** критерий χ^2 Пирсона

По способу родоразрешения исследуемые группы были также сопоставимы: экстренное КС было выполнено у 11 (52,4%) женщин группы 3 и у 10 (47,6%) пациенток группы 4 ($p = 0,758$).

Резюме

Проведенное клиническое исследование включало два этапа: первый этап (n=250) – ретроспективный анализ для выявления факторов риска ППСР, второй этап (n=42) – проспективное исследование для поиска ранних маркеров прогнозирования.

Группы 1 (ППСР, n=125) и 2 (ССР, n=125) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,058$), ИМТ ($p = 0,694$), частоте курения ($p = 0,195$), резус-принадлежности

($p = 0,593$), частоте ЭГЗ в целом ($p = 0,760$), параметрам менструальной функции, паритету и частоте искусственных аборт в анамнезе. Не выявлено различий по частоте неинфекционных осложнений беременности, способам родоразрешения и осложнениям послеродового периода.

Значимыми факторами риска ППСР явились: избыточная масса тела и ожирение (ОШ=2,9; $p = 0,030$), отсутствие ПГП (ОШ=2,7; $p = 0,003$), гинекологические заболевания – полипы ЦК (ОШ=18,2; $p = 0,007$), полипы эндометрия (ОШ=4,3; $p = 0,030$), миома матки (ОШ=2,7; $p = 0,040$). Особое значение имеет ОАГА: ПРПО в анамнезе (ОШ=31,4; $p < 0,001$), ППСР в анамнезе (ОШ=5,5; $p = 0,001$), разрывы ШМ в предыдущих родах (ОШ=2,7; $p = 0,006$). Инфекционно-воспалительные факторы включали: БВ до 16 недель (ОШ=13,2; $p = 0,003$), рецидив дисбиоза влагалища (ОШ=12,7; $p = 0,023$), БВ $\geq 10^5$ КОЕ/мл (ОШ=7,9; $p < 0,001$), ИМВП (ОШ=3,0; $p = 0,002$). ИЦН диагностирована у 24% женщин группы 1 (ОШ=3,9; $p < 0,001$).

Неонатальные исходы при ППСР характеризовались критически высокой заболеваемостью: перевод в ОРИТН потребовался 53,6% новорожденных (ОШ=13,3; $p < 0,001$), врожденная пневмония – у 24% (ОШ=9,6), СДР – у 17,6% (ОШ=54,6), гипогликемия – у 28,8% (ОШ=9,7), трудности вскармливания – у 31,2% (ОШ=8,0).

Группы 3 (ППСР, $n=21$) и 4 (ССР, $n=21$) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,638$), ИМТ ($p = 0,641$), паритету ($p = 0,565$) и способу родоразрешения ($p = 0,758$). Вместе с тем подтверждены закономерности первого этапа: ОАГА имели 81,0% женщин группы 3 против 19,0% группы 4 ($p < 0,001$), ПР в анамнезе – 38,1% против 4,8% ($p = 0,020$).

Таким образом, результаты клинического исследования демонстрируют многофакторную природу ППСР с ведущей ролью инфекционно-воспалительных факторов и ОАГА. Рекуррентный характер ППСР подтвержден на обоих этапах исследования. Критически высокая частота неонатальных осложнений обосновывает необходимость разработки специализированной прогностической модели для раннего выявления женщин группы риска.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленные в главе 3 клинико-анамнестические факторы риска ППСР и высокая частота инфекционно-воспалительных осложнений беременности требуют детального изучения доступных в рутинной практике лабораторных и инструментальных маркеров. Учитывая, что существующая модель скрининга FMF не включает оценку состояния ШМ в первом триместре (помимо длины сомкнутой части ЦК), а ее чувствительность для ППСР составляет всего 4,8%, критически важным становится поиск дополнительных предикторов, доступных в рамках стандартного обследования беременных.

Особое значение приобретает анализ результатов обязательного цитологического исследования ЦК, которое выполняется всем беременным при постановке на учет согласно стандартам оказания медицинской помощи в РФ. Данное исследование может выявить субклинические воспалительные процессы, потенциально связанные с риском ППСР.

Хотя исследование вагинального микробиома не входит в стандарты обследования и выполняется только при наличии клинических показаний, анализ его результатов у женщин с дисбиозами может дать дополнительную информацию о патогенетических механизмах ППСР.

Цель данной главы – выявить лабораторные и инструментальные маркеры ППСР, доступные в рамках стандартного обследования в первом триместре беременности, что позволит создать прогностическую модель, применимую в условиях реальной клинической практики.

4.1 Результаты первого этапа исследования

4.1.1 Результаты лабораторных исследований

Всем беременным (n=250) при первой явке в ЖК было выполнено

цитологическое исследование микропрепарата ШМ с целью скрининга рака ШМ, результаты которого показали (Рисунок 4.1), что воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) встречалось в 2 раза чаще у беременных группы 1 (n=64; 51,2%) по сравнению с группой 2 (n=32; 25,6%), различия статистически значимы ($p < 0,001$). Интраэпителиальных изменений в ШМ не было выявлено ни у одной беременной.

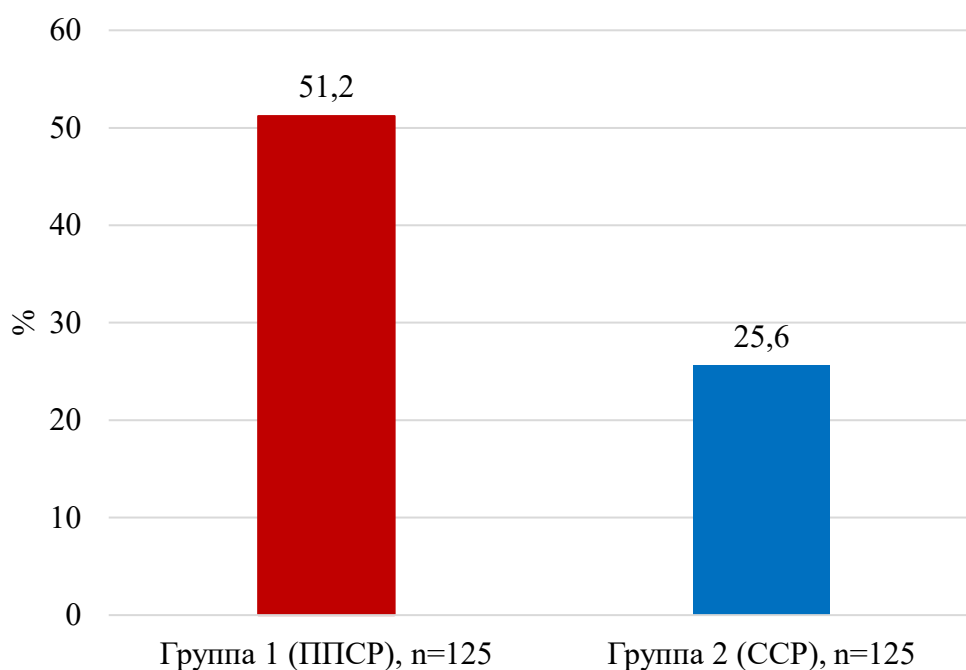


Рисунок 4.1 – Частота воспаления эндоцервикса (умеренного или выраженного) у исследуемых пациенток

У 48 (19,2%) из 250 беременных в первом триместре при предъявлении жалоб на патологические выделения из половых путей было выполнено микробиологическое исследование отделяемого из ЦК. Было установлено, что снижение уровня *Lactobacillus* spp. (в титре $\leq 10^6$ КОЕ/мл) характерно для всех пациенток с вагинальным дисбиозом. Медиана титра *Lactobacillus* spp. (Рисунок 4.2) в группе 1 не отличалась от группы 2 и составила 10^5 (Q1–Q3: 10^5 – 10^5) и 10^5 (Q1–Q3: 10^5 – 10^5) соответственно ($p = 0,703$).

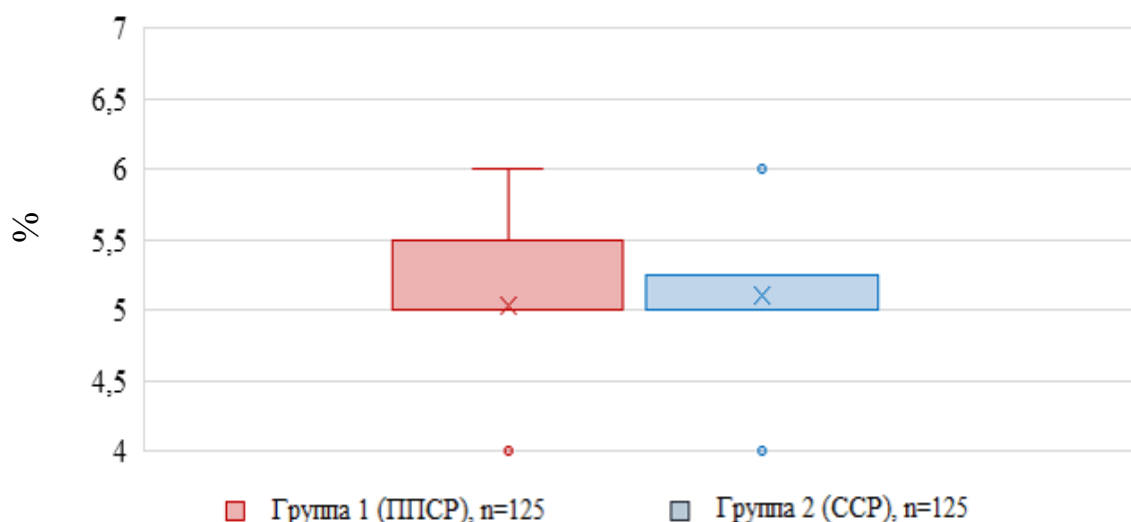


Рисунок 4.2 – Сравнительная характеристика значений медианы титра *Lactobacillus* spp. в микробиологическом исследовании отделяемого из ЦК, КОЕ/мл, Me (Q1–Q3)

Результаты микробиологического исследования показали следующие результаты (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Результаты микробиологического исследования отделяемого из ЦК у пациенток исследуемых групп при вагинальных дисбиозах, n=48

Микроорганизм	Референсные значения, КОЕ/мл [27]	Группа 1 (ППСР), n=35		Группа 2 (ССР), n=13		p
		n	%	n	%	
<i>Lactobacillus</i> spp., 10^7 КОЕ/мл	10^7-10^9	35	100,0	13	100,0	<math><0,001^*</math>
<i>Candida</i> spp., >math>10^4</math> КОЕ/мл	$\leq 10^4$	9	25,7	5	38,5	0,410*
<i>Streptococcus</i> spp., >math>10^5</math> КОЕ/мл	10^4-10^5	1	2,9	–	–	1,000**
<i>Staphylococcus</i> spp., >math>10^4</math> КОЕ/мл	10^3-10^4	9	25,7	3	23,1	0,136**
<i>Escherichia coli</i> >math>10^4</math> КОЕ/мл	10^3-10^4	3	8,6	1	7,7	0,539**
<i>Enterococcus faecalis</i>	Отсутствует	15	42,9	3	23,1	0,006**
<i>Atopobium</i> spp.	Отсутствует	4	11,4	1	7,7	1,000**
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Отсутствует	1	2,9	–	–	1,000**
<i>Proteus</i> spp.	Отсутствует	2	5,7	–	–	1,000**
<i>Corynebacterium</i> spp.	Отсутствует	1	2,9	–	–	1,000**

Примечание – *критерий χ^2 Пирсона; **точный критерий Фишера

Снижение уровня *Lactobacillus* spp. $<10^7$ КОЕ/мл было диагностировано у 100% женщин обеих групп ($p < 0,001$). *Candida* spp. в концентрации $>10^4$ КОЕ/мл была выявлена у 25,7% пациенток группы 1 и у 38,5% группы 2 ($p = 0,410$), *Streptococcus* spp. в титре $>10^5$ КОЕ/мл – у 2,9% группы 1 ($p = 1,000$), *Staphylococcus* spp. в титре $>10^4$ КОЕ/мл – у 25,7% группы 1 и у 23,1% группы 2 ($p = 0,136$), *Escherichia coli* в титре $>10^4$ КОЕ/мл – у 8,6% женщин группы 1 и у 7,7% группы 2 ($p = 0,539$), *Enterococcus faecalis* – у 42,9% женщин группы 1 и у 23,1% женщин группы 2 ($p = 0,006$), *Atopobium* spp. – у 11,4% группы 1 и у 7,7% группы 2 ($p = 1,000$). *Klebsiella pneumoniae* (2,9%), *Proteus* spp. (5,7%) и *Corynebacterium* spp. (2,9%) выявлялись исключительно в группе 1, однако статистически значимых различий между группами по этим показателям не установлено ($p = 1,000$ для всех случаев).

4.1.2 Результаты пренатального скринингового исследования

Пренатальный скрининг первого триместра прошли все беременные ($n=250$). Из 125 женщин группы 1 высокий риск ПР был у 6 (4,8%) беременных, из 125 женщин группы 2 – у 2 (1,6%) беременных ($p = 0,281$).

Результаты цервикометрии показали, что длина сомкнутой части ЦК (Рисунок 4.3) у пациенток группы 1 варьировала от 18,0 до 45,0 мм включительно ($Me=39,0$; $Q1-Q3: 38,0-40,0$), группы 2 – от 24,0 до 49,0 мм включительно ($Me=39,0$; $Q1-Q3: 36,0-42,0$), различия между группами статистически незначимы ($p = 0,074$). При этом длину сомкнутой части ЦК $\leq 25,0$ мм имели 6 (4,8%) женщин группы 1 и 2 (1,6%) беременных группы 2 ($p = 0,281$).

Пренатальный скрининг второго триместра также прошли все исследуемые беременные ($n=250$). Длина сомкнутой части ЦК (Рисунок 4.4) у пациенток группы 1 варьировала от 11,0 до 38,0 мм включительно ($Me=26,0$; $Q1-Q3: 25,0-29,0$), группы 2 – от 24,0 до 44,0 мм включительно ($Me=37,0$; $Q1-Q3: 35,0-40,0$), различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

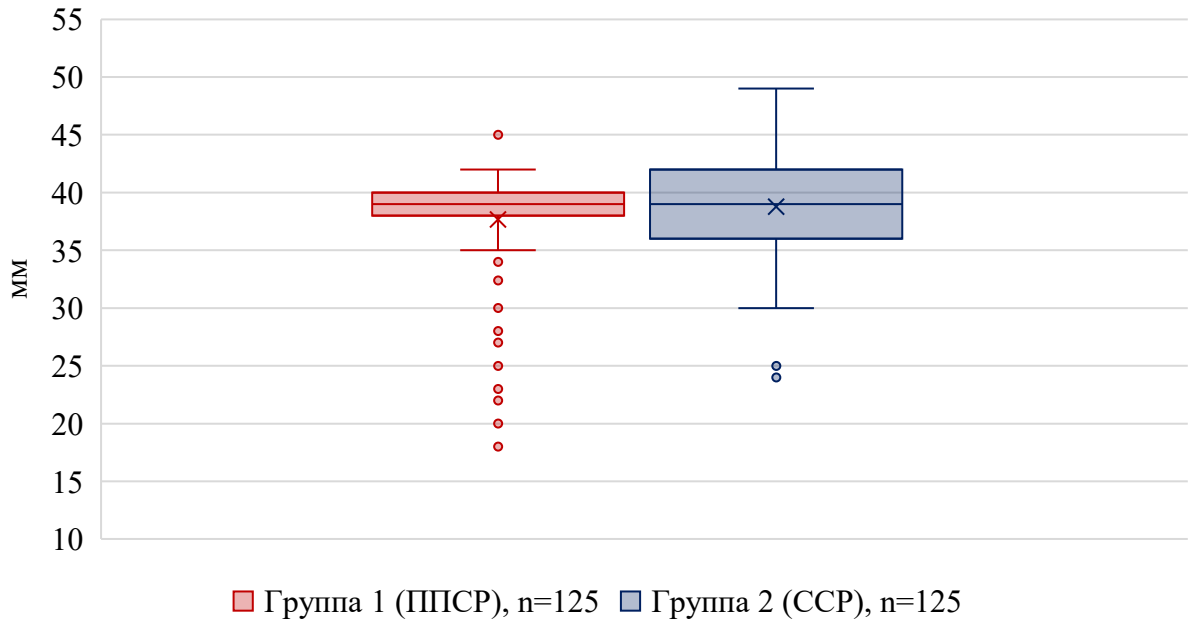


Рисунок 4.3 – Медиана длины сомкнутой части ЦК по результатам пренатального скрининга первого триместра, Me (Q1-Q3)

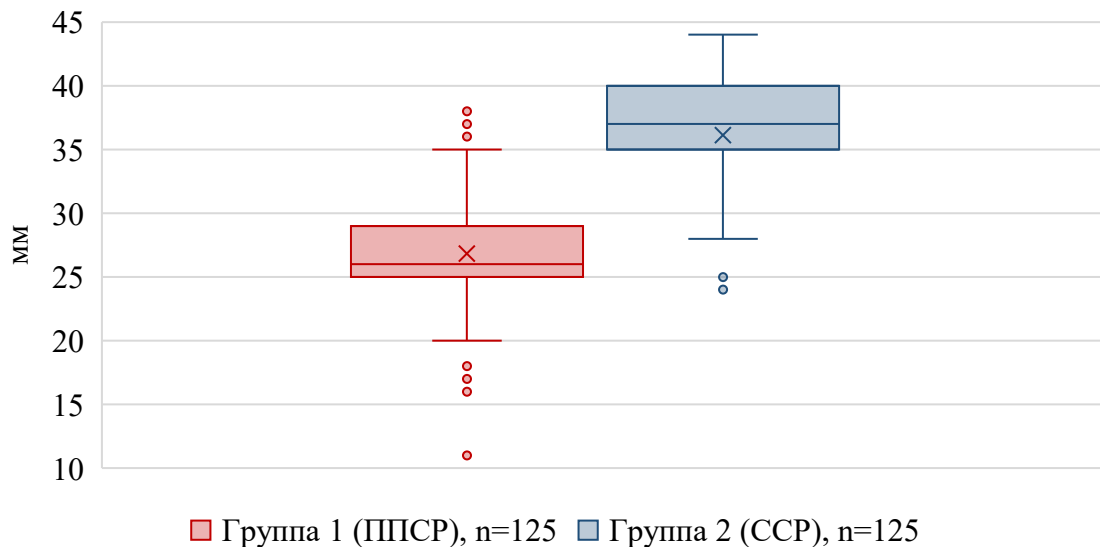


Рисунок 4.4 – Медиана длины сомкнутой части ЦК по результатам пренатального скрининга второго триместра, Me (Q1-Q3)

Количество беременных с длиной сомкнутой части ЦК $\leq 25,0$ мм во втором триместре по сравнению с первым триместром (Рисунок 4.5) увеличилось в 6 раз ($n=36$; 28,8%) в группе 1 и в 2,25 раза ($n=9$; 7,2%) в группе 2, различия статистически значимы ($p < 0,001$).

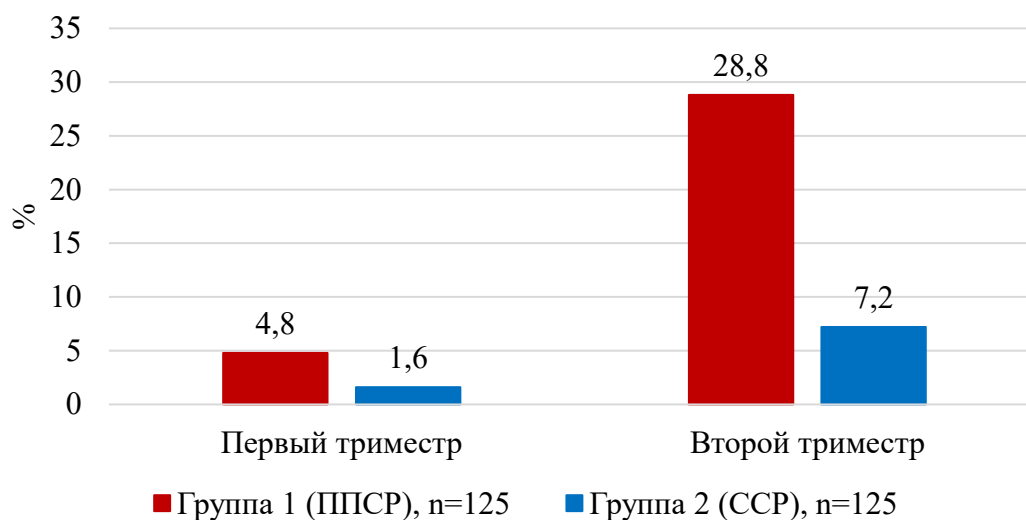


Рисунок 4.5 – Беременные с длиной сомкнутой части ЦК $\leq 25,0$ мм в первом и во втором триместре

При этом длина сомкнутой части ЦК $\leq 30,0$ мм (Рисунок 4.6) встречалась у 116 (92,8%) женщин группы 1 и лишь у 15 (12%) беременных группы 2, что явилось статистически значимым ($p < 0,001$).

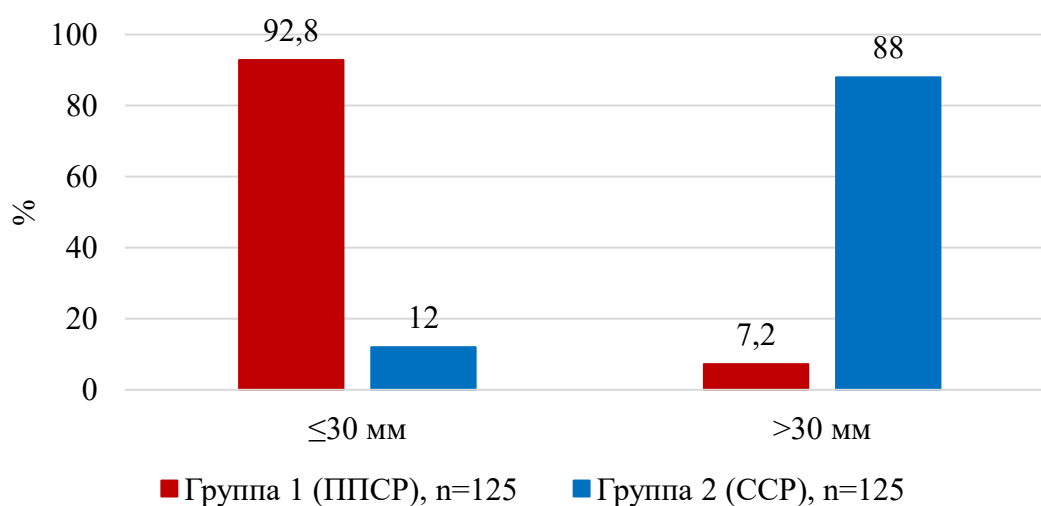


Рисунок 4.6 – Беременные с длиной сомкнутой части ЦК $\leq 30,0$ мм и $> 30,0$ мм на втором пренатальном скрининге

Была построена ROC-кривая, площадь под которой составила 0,917 (Рисунок 4.7). Чувствительность и специфичность составили 92,8% и 88,0% соответственно. Это позволило считать данный параметр предиктором ППСП.

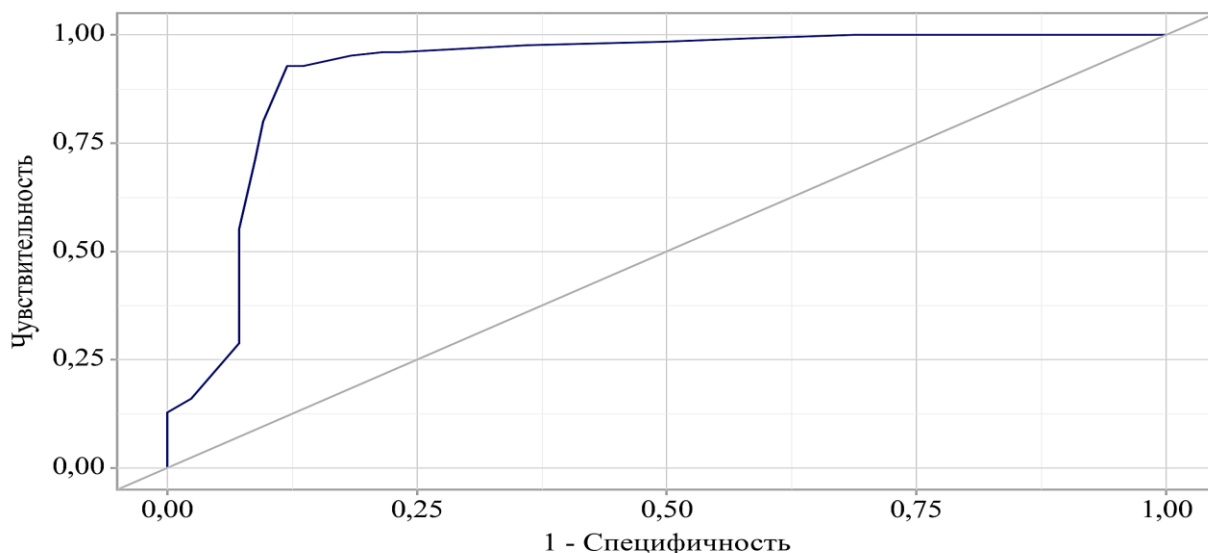


Рисунок 4.7 – ROC-кривая показателя длины сомкнутой части ЦК на втором ультразвуковом скрининге (18⁰–20⁶ недель) в прогнозировании ППСР

Оценивая изменение медианы длины сомкнутой части ЦК от первого пренатального скрининга ко второму, обращает на себя внимание тот факт, что как в группе 1, так и в группе 2 этот показатель достоверно уменьшился ($p < 0,001$). Однако в группе 1 укорочение длины сомкнутой части ЦК произошло у каждой беременной ($n=125$; 100%), тогда как в группе 2 – чуть более чем у каждой второй ($n=61$; 48,8%), различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

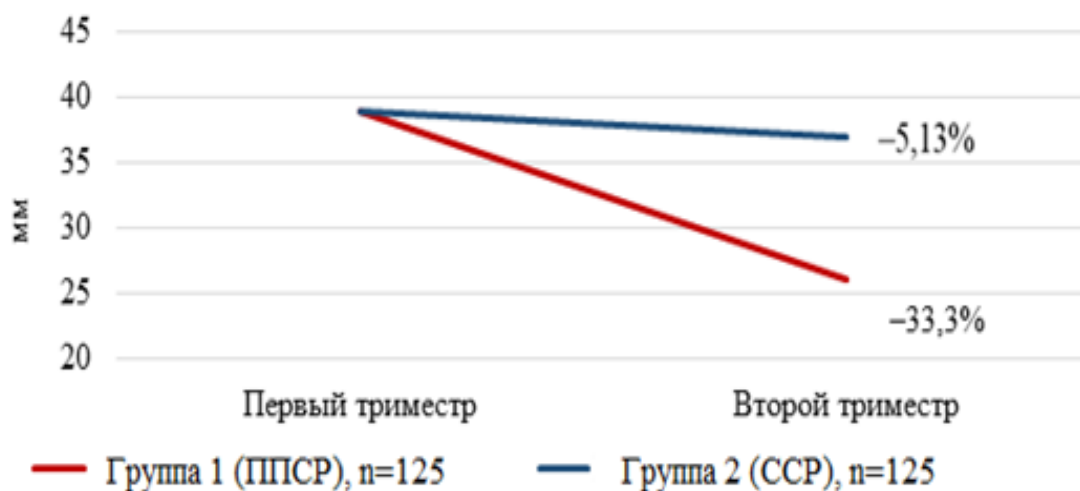


Рисунок 4.8 – Динамика уменьшения медианы длины сомкнутой части ЦК во втором триместре по сравнению с первым, Ме

Также следует отметить, что медиана длины сомкнутой части ЦК к пренатальному скрининговому исследованию второго триместра в группе 1 уменьшилась на 33,3%, в группе 2 – на 5,13%. То есть темпы укорочения длины сомкнутой части ЦК были в 6,5 раз интенсивнее в группе 1, чем в группе 2 (Рисунок 4.8).

Внутренний зев по форме, по данным второго пренатального скринингового исследования, в подавляющем большинстве случаев был Т-образным, реже Y-образным, в единичных случаях – V- или U-образным (Рисунок 4.9), без статистически значимых различий между группами ($p = 0,063$).

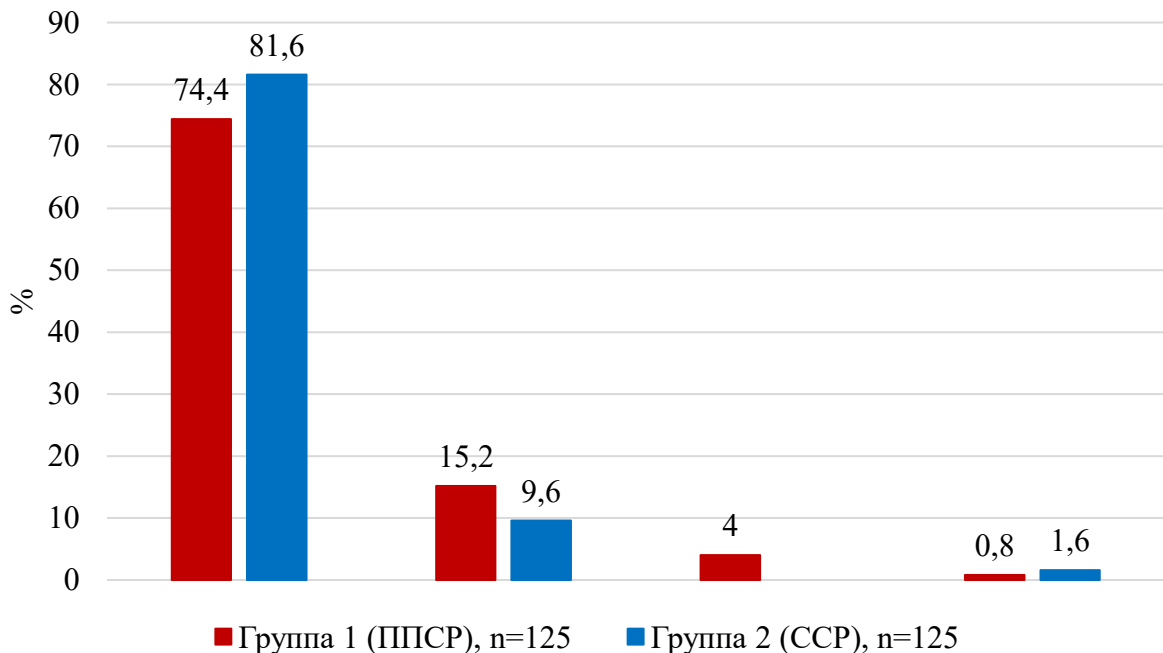


Рисунок 4.9 – Распределение исследуемых женщин по форме внутреннего зева во втором триместре беременности, n (%)

При сравнительном анализе биохимического скрининга в первом триместре беременности между исследуемыми группами установлено, что медиана концентрации PAPP-A в группе 1 составила 0,66 МЕ/л (Q1–Q3: 0,53–1,99), что находится несколько ниже референсных значений (0,79–6,01 МЕ/л). В группе 2 медиана концентрации PAPP-A соответствовала норме – 0,83 МЕ/л (Q1–Q3: 0,56–1,85), без статистически значимых различий ($p = 0,790$).

4.2 Результаты второго этапа исследования

4.2.1 Результаты цитологического исследования

Цитологическое исследование микропрепарата ШМ с целью скрининга рака ШМ (Рисунок 4.10), выполненное при первой явке беременных в ЖК, показало статистически значимое преобладание признаков воспаления эндоцервикса (умеренного или выраженного) у женщин группы 3 – 61,9% против 19,0% в группе 4 ($p = 0,011$).

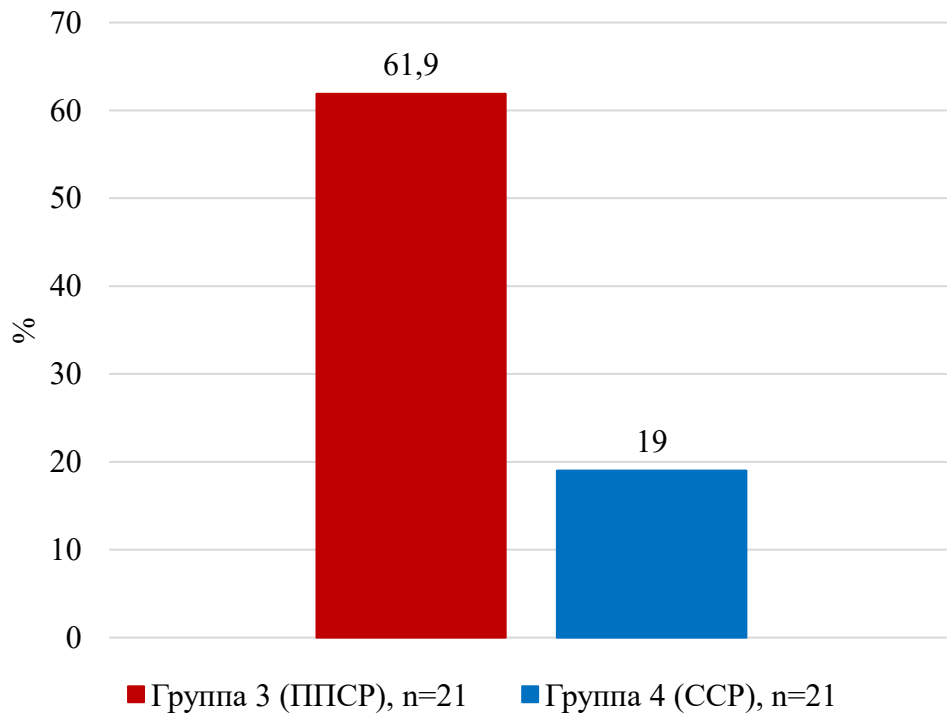


Рисунок 4.10 – Частота воспаления эндоцервикса (умеренного или выраженного) у исследуемых пациенток

При первой явке в ЖК всем 42 беременным было выполнено трансвагинальное УЗИ, где в том числе оценивалась структура ШМ (Рисунок 4.11). Анатомо-функциональные изменения структуры ШМ были выявлены у 20 женщин (95,2%) группы 3 и у 13 женщин (61,9%) группы 4, со статистически значимыми различиями ($p = 0,002$).

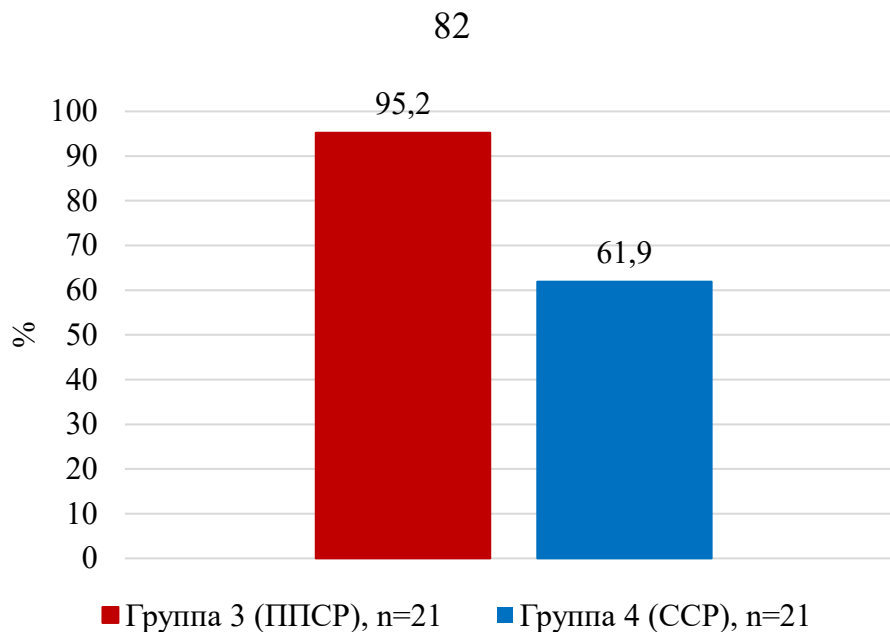


Рисунок 4.11 – Частота анатомо-функциональных изменений структуры ШМ у беременных при первой явке в ЖК

На Рисунке 4.12 схематически представлены УЗ-признаки хронического эндоцервицита [33], которые выглядят аналогичным образом на реальном УЗ-снимке, выполненном беременной при первой явке в ЖК (Рисунок 4.13).

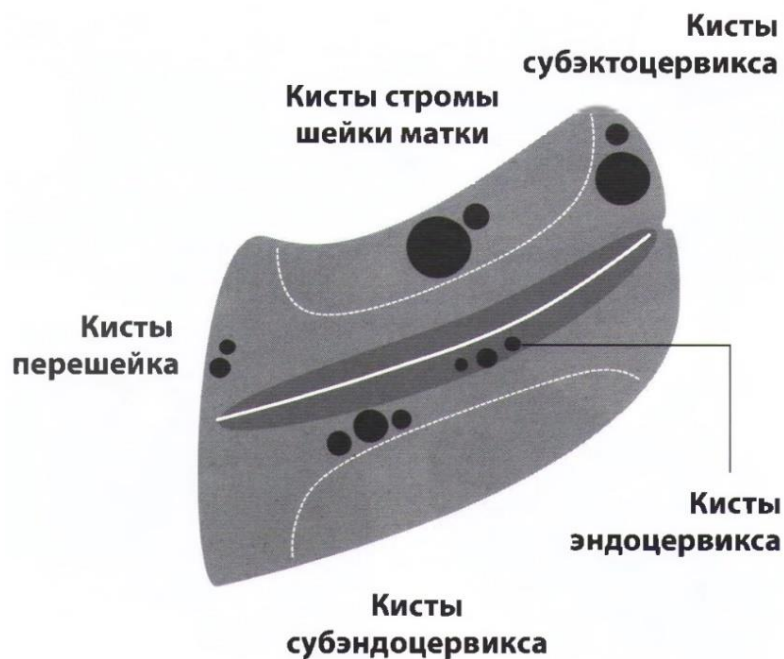


Рисунок 4.12 – Схематичное изображение анатомо-функциональных изменений структуры ШМ как УЗ-признаков хронического эндоцервицита

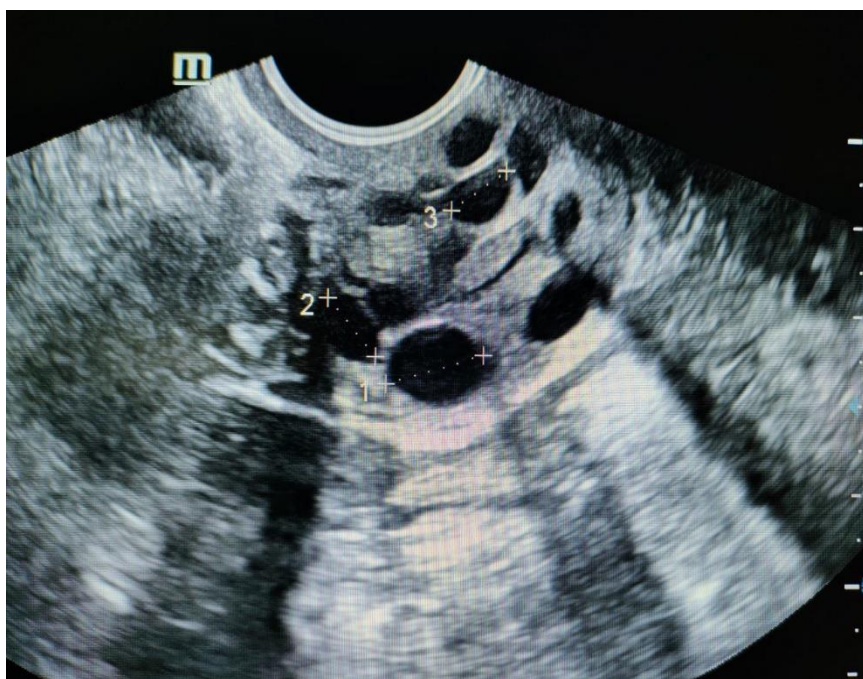


Рисунок 4.13 –УЗ-признаки хронического эндоцервицита у беременной

Данные УЗ-оценки структуры ШМ (Таблица 4.2) продемонстрировали выраженные межгрупповые различия: разнообразие кист по их локализации и количеству фиксировалось значительно чаще у пациенток группы 3.

Таблица 4.2 – Характеристика анатомо-функциональных изменений структуры ШМ у беременных при первой явке в ЖК

Показатель	Группа 3 (ППСР), n=21		Группа 4 (ССР), n=21		p
	n	%	n	%	
Множественные кисты шейки матки (≥ 5 кист)	17	81,0	3	14,3	<0,001*
Кисты эндоцервикса	17	81,0	2	9,5	<0,001*
Кисты перешейка	14	66,7	–	–	<0,001*
Кисты стромы шейки матки	17	81,0	5	23,8	<0,001**
Кисты субэндоцервикса	13	61,9	10	47,6	0,536**
Кисты субэктоцервикса	11	52,4	4	19,0	0,052*

Примечание – *точный критерий Фишера; **критерий χ^2 Пирсона

Так, множественные кисты (≥ 5 кист) диагностированы у 81,0% против 14,3% ($p < 0,001$), кисты эндоцервикса – у 81,0% против 9,5% ($p < 0,001$), кисты стромы ШМ – у 81,0% против 23,8% ($p < 0,001$), кисты перешейка – у 66,7% против 0%

($p < 0,001$). Кисты субэктоцервикса были диагностированы у 52,4% женщин в группе 3 по сравнению с 19,0% в группе 4 ($p = 0,052$). Различия по субэндоцервикальным кистам оказались статистически незначимыми ($p = 0,536$).

Максимальный размер выявленных кист, по данным УЗИ ШМ, также был статистически значимо выше в группе 3: 7,0 мм (Q_1 – Q_3 : 5,0–8,0) по сравнению с 3,0 мм (Q_1 – Q_3 : 0,0–5,0) в группе 4 ($p < 0,001$).

Для сравнения, на Рисунке 4.14 представлена нормальная анатомо-функциональная структура ШМ по результатам УЗИ, выполненном беременной при первой явке в ЖК.

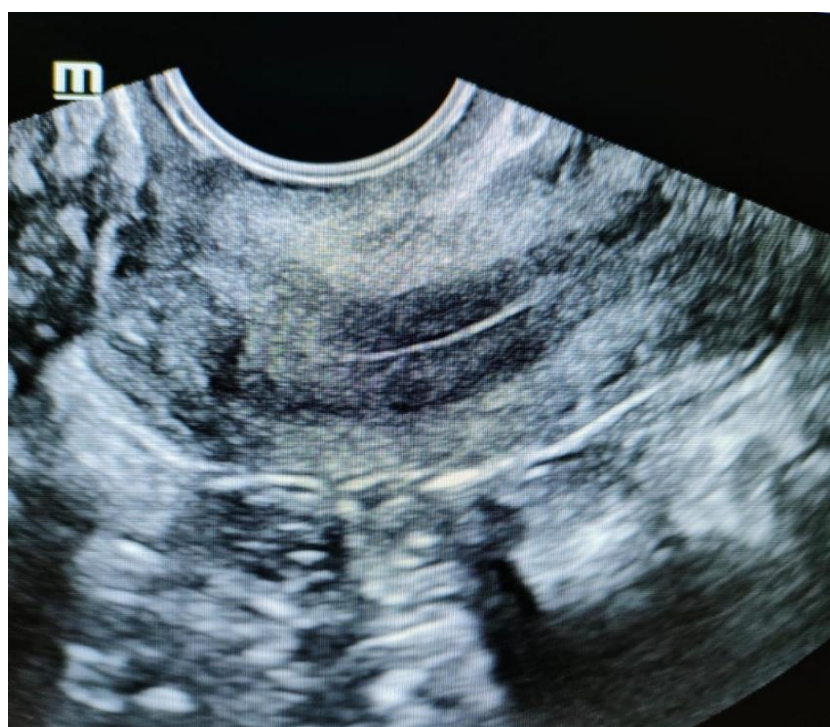


Рисунок 4.14 – Нормальная анатомо-функциональная структура ШМ у беременной

4.2.2 Результаты пренатального скринингового исследования

Пренатальный скрининг первого триместра прошли все беременные второго этапа ($n=42$). Из 21 женщины группы 3 высокий риск ПР был выставлен по результатам пренатального скрининга первого триместра у 5 (23,8%) беременных, из 21 женщины группы 4 – у 3 (14,3%) беременных ($p = 0,684$).

Результаты цервикометрии показали, что длина сомкнутой части ЦК у пациенток группы 3 варьировала от 25,2 до 39,0 мм включительно (Me=35,2; Q1–Q3: 30,0–37,0), группы 4 – от 28,0 до 42,0 мм включительно (Me=37,0; Q1–Q3: 35,0–38,0), различия между группами статистически незначимы ($p=0,063$). При этом длину сомкнутой части ЦК $\leq 30,0$ мм имели 8 (38,1%) женщин группы 3 и 4 (19,0%) беременных группы 4 ($p = 0,306$).

Резюме

Проведенный анализ лабораторных и инструментальных методов исследования на двух этапах позволил выявить ряд маркеров, ассоциированных с повышенным риском ППСР.

Результаты первого этапа ($n=250$). Цитологическое исследование микропрепарата ШМ показало, что воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) увеличивает риск ППСР в 3,1 раза (95% ДИ: 1,79–5,20; $p < 0,001$). Микробиологическое исследование отделяемого из ЦК выявило, что снижение уровня *Lactobacillus* spp. $< 10^7$ КОЕ/мл характерно для всех типов дисбиоза, однако присутствие *Enterococcus faecalis* достоверно чаще выявляется у беременных с последующими ППСР (42,9% против 23,1%, $p = 0,006$).

УЗ-параметры ШМ во втором триместре беременности более информативны для прогнозирования риска ППСР по сравнению с цервикометрией в первом триместре. Укорочение длины сомкнутой части ЦК произошло у 100% женщин группы 1 против 48,8% группы 2 ($p < 0,001$), при этом темпы укорочения были в 6,5 раз интенсивнее в группе 1. Однако ППСР произошли даже у женщин с длиной сомкнутой части ЦК $> 25,0$ мм, что указывает на недостаточную прогностическую ценность изолированной цервикометрии. Анализ биохимического скрининга (РАРР-А) не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,790$).

Результаты второго этапа ($n=42$). Подтверждена высокая частота воспаления эндоцервикса у женщин с ППСР (61,9% против 19,0%, $p = 0,011$). Впервые продемонстрирована диагностическая значимость УЗ-оценки структуры ШМ в первом триместре беременности. Анатомо-функциональные изменения ШМ

выявлены у 95,2% женщин группы 3 против 61,9% группы 4 ($p = 0,002$). Наиболее информативными маркерами явились: множественные кисты ШМ (≥ 5 кист) – 81,0% против 14,3% ($p < 0,001$), кисты эндоцервикса – 81,0% против 9,5% ($p < 0,001$), кисты перешейка – 66,7% против 0% ($p < 0,001$), кисты стромы ШМ – 81,0% против 23,8% ($p < 0,001$). Максимальный размер кист также был достоверно больше в группе 3 (7,0 мм против 3,0 мм, $p < 0,001$).

Полученные данные подчеркивают важность комплексной оценки состояния ШМ при первой явке беременной в ЖК, включающей не только цервикометрию, но и оценку структуры ШМ (наличие, количество, локализация и размеры кист). Выявленные УЗ-маркеры ремоделирования ШМ в сочетании с цитологическими признаками воспаления эндоцервикса могут быть использованы для раннего прогнозирования ППСР и легли в основу построения прогностической модели, представленной в главе 5.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗА ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ СПОНТАННЫХ РОДОВ

Результаты предыдущих глав продемонстрировали широкий спектр факторов риска ППСР. Однако перечисление даже достоверных предикторов с большими размахами ОШ не обеспечивает врачу целостной картины и не позволяет индивидуализировать прогноз в клинической практике.

Создание математической модели отдельно для первого и второго триместра беременности на основе выявленных ранее факторов риска позволит не только формализовать клиническое мышление, но и обеспечить возможность персонализированного наблюдения беременных. При этом особую значимость приобретает определение оптимального срока для прогнозирования – достаточно раннего для своевременной профилактики и довольно информативного для фиксирования ключевых изменений, в том числе укорочения сомкнутой части ЦК.

Данная глава посвящена построению прогностических моделей риска ППСР на основе доступных для врача данных, с использованием современных методов математического моделирования.

5.1 Анализ эффективности существующей системы скрининга преждевременных родов

Критическая оценка существующей системы скрининга показывает ее крайне низкую эффективность. По результатам нашего анализа диагностической точности скрининга ПР по модели FMF, применяемой в РФ, мы получили следующие данные (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Расчет диагностической точности скрининга ПР по данным FMF

Фактический исход	Прогностический исход	
	Да	Нет
ППСР (n=125)	Истинно-положительные (TP), n=6	Ложно-отрицательные (FN), n=119
ССР (n=125)	Ложно-положительные (FP), n=2	Истинно-отрицательные (TN), n=123

Чувствительность (Se), доля истинно-положительных прогнозов из числа беременных с положительными исходами (у которых был выявлен высокий риск ПР, и женщины родили преждевременно на сроке 34⁰–36⁶ недель гестации), рассчитанная по формуле (1), составила 4,8% (выявлено 6 из 125 случаев ППСР).

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% = \frac{6}{6+119} \times 100\% = 4,8\%, \quad (5.1)$$

Специфичность (Sp), доля истинно-отрицательных прогнозов из числа беременных с отрицательными исходами (у которых был выявлен низкий риск ПР, и женщины родили своевременно на сроке 37⁰–41⁶ недель гестации), была рассчитана по формуле (2) и составила 98,4%.

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\% = \frac{123}{123+2} \times 100\% = 98,4\%, \quad (5.2)$$

Эффективность скрининга по модели FMF, или диагностическая точность (ДТ), представляющая собой все истинные прогнозы из общего числа исследуемых, была рассчитана по формуле (3) и составила 50,4%.

$$ДТ = \frac{TP + TN}{n} \times 100\% = \frac{6+123}{250} \times 100\% = 50,4\%, \quad (5.3)$$

Низкая чувствительность (4,8%) означает, что существующая модель скрининга пропускает 95,2% беременных с риском ПР. Это делает ее практически бесполезной для прогнозирования именно ППСР. Другими словами, модель FMF разработана преимущественно для выявления риска ранних ПР и не учитывает специфические факторы риска ППСР. Кроме того, последствия неэффективности модели FMF приводят к тому, что подавляющее большинство беременных с высоким риском ППСР не получают своевременную АКСТ, маршрутизация становится неоптимальной, а неонатальная служба не готова к оказанию специализированной помощи поздним недоношенным новорожденным.

5.2 Построение прогностических моделей по результатам первого этапа исследования

Для практического использования разработанных моделей выявленные ранее предикторы были сгруппированы в четыре ключевые категории, объединенные патогенетически.

1. Группа «Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» включает ПР, поздний самопроизвольный выкидыш, ПНБ и ПРПО в анамнезе. Данная группа объединила наиболее значимые анамнестические факторы риска ППСР.

2. Группа «Структурные изменения (дефект) шейки матки» объединяет как анамнестические факторы (ИЦН в предыдущую беременность и разрывы ШМ в предыдущих родах), так и последствия хирургических вмешательств на ШМ. Объединение этих факторов обосновано их общим влиянием на структурную состоятельность ШМ.

3. Группа «Инфекционно-воспалительные заболевания» включает различные варианты нарушения микробиоты ЦК и воспалительные заболевания нижних отделов урогенитального тракта. Патогенетическим обоснованием для объединения этих состояний послужила их роль в инициации воспалительного каскада, потенциально приводящего к ППСР.

4. Предиктор «Длина сомкнутой части цервикального канала на втором ультразвуковом скрининге» как отдельный УЗ-маркер отражает результирующее влияние всех вышеперечисленных факторов на состоятельность ШМ.

Такая систематизация позволила не только упростить практическое применение прогностической модели, но и отразить основные патогенетические механизмы развития ППСР (Рисунок 5.1).

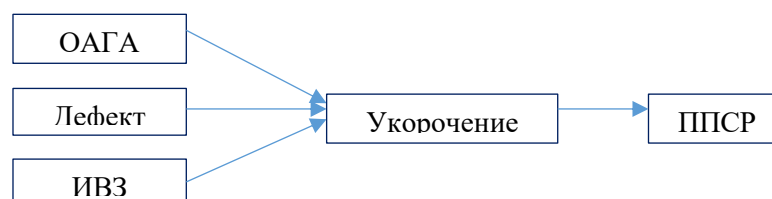


Рисунок 5.1 – Патогенетические группы предикторов ППСР

5.2.1 Прогностическая модель первого триместра

Поскольку длина сомкнутой части ЦК оказалась информативной, начиная со второго триместра, для оценки риска ППСР была построена базовая модель в первом триместре на основе первых трех категорий факторов.

Для этого использовали метод бинарной логистической регрессии. Объем наблюдений – 250. Модель описывается следующей формулой (5.4).

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\%, \quad (5.4)$$

$$z = -1,856 + 1,400X_{\text{ОАГА}} + 1,637X_{\text{Дефект ШМ}} + 2,928X_{\text{ИВЗ}},$$

где P – оценка вероятности наличия ППСР, z – значение логистической функции, $X_{\text{ОАГА}}$ – предиктор «ОАГА» (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{Дефект ШМ}}$ – предиктор «Дефект ШМ» (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ИВЗ}}$ – предиктор «ИВЗ» (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов статистически значима ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 47,7%.

В Таблице 5.2 представлены результаты анализа связи различных предикторов с шансами наступления ППСР. Для каждого фактора были рассчитаны как однофакторные (Crude Odds Ratio, COR – нескорректированное ОШ), так и многофакторные (Adjusted Odds Ratio, AOR – скорректированное ОШ) коэффициенты ОШ с соответствующими 95% ДИ и значениями p .

Однофакторный анализ позволяет оценить влияние каждого отдельного предиктора на риск ППСР без учета других факторов. В данном исследовании было показано, что наличие ОАГА ассоциировано с увеличением шансов наступления ППСР в 4,4 раза по сравнению с их отсутствием (COR=4,400; 95% ДИ: 2,563–7,553; $p < 0,001$).

Таблица 5.2 – Характеристики связи предикторов модели первого триместра с шансами наступления ППСР

Предикторы	Не скорректированные значения			Скорректированные значения		
	ОШ (COR)	95% ДИ	p	ОШ (AOR)	95% ДИ	p
ОАГА (наличие)	4,400	2,563 – 7,553	<0,001*	5,138	2,545 – 10,371	<0,001*
Дефект ШМ (наличие)	9,482	4,071 – 22,087	<0,001*	4,054	1,573 – 10,444	0,004*
ИВЗ (наличие)	16,590	7,171 – 38,398	<0,001*	18,685	7,279 – 47,942	<0,001*

Примечание –*влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Дефекты ШМ увеличивали риск ППСР почти в 9,5 раз (COR=9,482; 95% ДИ: 4,071–22,087; $p < 0,001$). Наиболее выраженное влияние установлено для ИВЗ: при их наличии риск ППСР возрастал более чем в 16 раз (COR=16,590; 95% ДИ: 7,171–38,398; $p < 0,001$). Все полученные значения p оказались ниже 0,05, что свидетельствует о достоверности выявленных ассоциаций.

В многофакторном анализе, который учитывает влияние всех предикторов одновременно, значимость факторов несколько изменилась. ОАГА сохранил свою значимость как независимый фактор риска ППСР с AOR, равным 5,138 (95% ДИ: 2,545–10,371; $p < 0,001$). Дефекты ШМ также остались значимым предиктором (AOR=4,054; 95% ДИ: 1,573–10,444; $p = 0,004$). Наиболее сильное влияние на риск ППСР в многофакторной модели сохранил предиктор «ИВЗ»: при его наличии риск ППСР увеличивался почти в 19 раз (AOR=18,685; 95% ДИ: 7,279–47,942; $p < 0,001$).

При этом ширина ДИ для ИВЗ (от 7,279 до 47,942) указывает на значительную неопределенность в оценке истинного эффекта этого предиктора. Такая неопределенность может быть обусловлена относительно небольшим числом наблюдений, высокой вариабельностью данных или наличием других, неучтенных факторов, которые могут влиять на результат. Несмотря на то что

эффект статистически значим ($p < 0,05$), истинное значение ОШ может быть как ближе к 7, так и почти к 48. Этот факт свидетельствует о том, что ИВЗ действительно существенно увеличивают риск ППСР, однако точную степень влияния оценить сложно.

В целом результаты анализа свидетельствуют о том, что все три исследованных предиктора выступают значимыми факторами риска ППСР. Их влияние сохраняется как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, что подтверждает их независимую роль в формировании риска. Однако ширина ДИ, особенно для ИВЗ, указывает на необходимость дальнейших исследований для более точной количественной оценки степени риска, связанного с этими предикторами.

На Рисунке 5.2 представлена диаграмма Forest Plot, демонстрирующая связь между исследуемыми предикторами и риском ППСР. На графике по оси X отложены значения АОР с 95% ДИ для каждого из предикторов. Вертикальная пунктирная линия, проведенная на уровне АОР=1, указывает на отсутствие статистически значимого эффекта. Как видно из рисунка, для всех трех предикторов ДИ не пересекают линию отсутствия эффекта, что подтверждает их статистическую значимость.

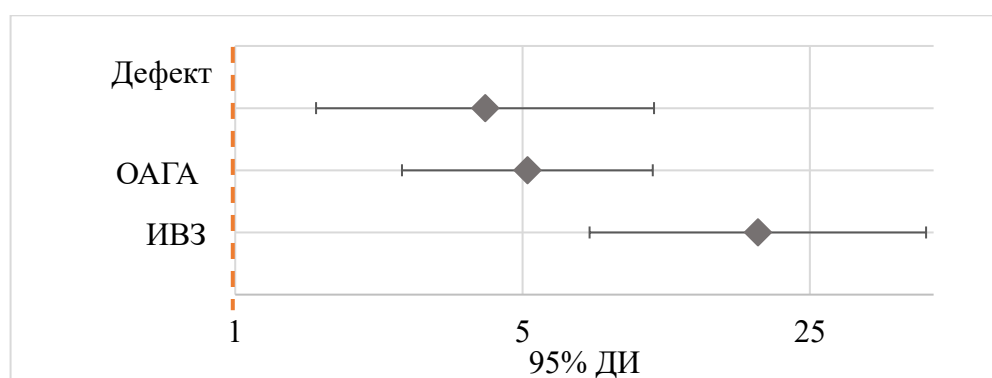


Рисунок 5.2 – Оценка ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов ППСР (первый триместр)

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 5.3).

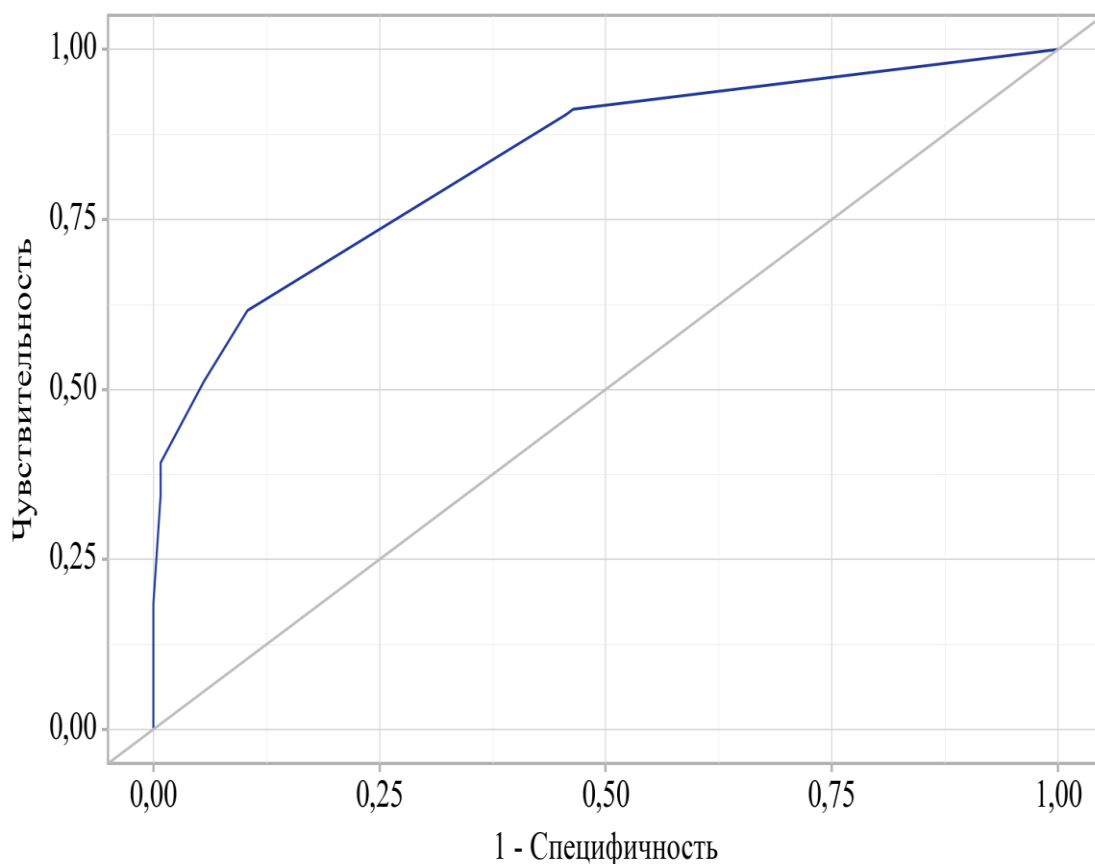


Рисунок 5.3 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели первого триместра при прогнозировании ППСР

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,838 (95% ДИ: 0,788–0,888; $p < 0,001$), что указывает на хорошую дискриминационную способность модели. Это означает, что если случайно выбрать одну женщину с ППСР и одну с ССР, то с вероятностью 83,8% модель присвоит более высокую вероятность (P) ППСР женщине, у которой действительно они наступят. ДИ для AUC составляет от 0,788 до 0,888 и свидетельствует о высокой точности оценки этого показателя. Значение $p < 0,001$ свидетельствует о статистической значимости полученного результата.

Однако, несмотря на высокое значение AUC, при выборе различных пороговых значений вероятности (cut-off) чувствительность и специфичность модели могут существенно различаться. В Таблице 5.3 представлены значения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости для разных порогов вероятности.

Таблица 5.3 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р для прогностической модели первого триместра

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV (положительная прогностическая значимость)	NPV (отрицательная прогностическая значимость)
0,765	51,2	94,4	90,1	65,9
0,745	61,6	89,6	85,6	70,0
0,445	90,4	54,4	66,5	85,0
0,388	91,2	53,6	66,3	85,9

Как видно из Таблицы 5.3, при более высоких пороговых значениях вероятности модель демонстрирует высокую специфичность, однако чувствительность при этом остается относительно низкой. При снижении порога вероятности чувствительность существенно возрастает, однако специфичность при этом снижается. Таким образом, ни при одном из выбранных порогов не удастся достичь оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью, который был бы приемлем для практического использования модели.

На Рисунке 5.4 графически представлена зависимость чувствительности и специфичности разработанной модели первого триместра от пороговых значений вероятности ППСР.

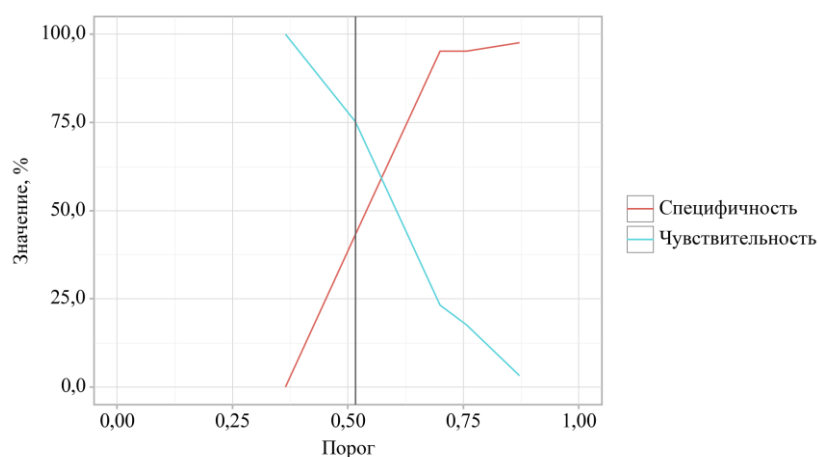


Рисунок 5.4 – Анализ чувствительности и специфичности модели первого триместра в зависимости от пороговых значений оценок вероятности ППСР

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на высокое

значение AUC, разработанная модель первого триместра не обеспечивает надежного индивидуального прогноза риска ППСР. Это указывает на ограниченность информативности включенных в модель факторов риска и подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на поиск дополнительных, более чувствительных и специфичных предикторов.

5.2.2 Прогностическая модель второго триместра

Полученные выше данные определили необходимость построения новой прогностической модели с включением длины сомкнутой части ЦК, измеренной при втором ультразвуковом пренатальном скрининге (18⁰–20⁶ недель).

Включение длины сомкнутой части ЦК на втором УЗ-скрининге в качестве четвертого предиктора представлялось перспективным, поскольку этот параметр отражает результирующее влияние всех ранее выявленных факторов риска (Рисунок 5.1). Математическая зависимость между наличием ППСР и предикторами описывается следующим уравнением (формула 5.5):

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\%, \quad (5.5)$$

$z = 12,075 + 10,039X_{\text{ОАГА}} - 0,433X_{\text{Длина ШМ(мм)}} + 3,342X_{\text{ИВЗ}} + 1,200X_{\text{Дефект ШМ}}$,
где P – оценка вероятности наличия ППСР, z – значение логистической функции, $X_{\text{ОАГА}}$ – предиктор «ОАГА» (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{Длина ШМ(мм)}}$ – длина сомкнутой части ЦК по результатам пренатального скринингового исследования во втором триместре (мм), $X_{\text{Дефект ШМ}}$ – предиктор «Дефект ШМ» (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ИВЗ}}$ – предиктор «ИВЗ» (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Статистическая значимость модели подтверждена сравнением с моделью без предикторов ($p < 0,001$). Показатель псевдо- R^2 Найджелкерка составил 77,7%, что свидетельствует о высокой доле объясненной вариабельности и существенном улучшении прогностической мощности по сравнению с моделью первого триместра.

Результаты анализа вклада отдельных предикторов представлены в

Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Характеристики связи предикторов модели второго триместра с шансами ППСР

Предикторы	Не скорректированные значения			Скорректированные значения		
	ОШ (COR)	95% ДИ	p	ОШ (AOR)	95% ДИ	p
ИВЗ (наличие)	16,590;	7,171 – 38,398	<0,001*	28,284	7,178 – 111,497	<0,001*
Дефект ШМ (наличие)	4,400	2,563 – 7,553	<0,001*	3,320	1,256 – 8,776	0,016*
ОАГА (наличие)	9,482	4,071 – 22,087	<0,001*	1,040	0,313 – 3,456	0,949
Длина сомкнутой части ЦК на пренатальном скрининговом исследовании второго триместра	0,644	0,583 – 0,710	<0,001*	0,648	0,575 – 0,731	<0,001*

Примечание – *влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

В однофакторном анализе увеличение длины сомкнутой части ЦК на 1 мм было ассоциировано со значительным снижением риска ППСР: COR составило 0,644 (95% ДИ: 0,583–0,710; $p < 0,001$) – то есть риск ППСР снижается примерно на 36%. Значение ОШ меньше 1 указывает на защитный эффект данного предиктора.

При одновременном учете всех предикторов в многофакторной модели значимыми остались не все переменные. Наиболее сильное влияние сохранил фактор ИВЗ: его наличие увеличивало риск ППСР более чем в 28 раз (AOR=28,284; 95% ДИ: 7,178–111,497; $p < 0,001$). Дефекты ШМ также оставались независимым предиктором (AOR=3,320; 95% ДИ: 1,256–8,776; $p = 0,016$). Длина сомкнутой части ЦК продолжала играть защитную роль: увеличение этого показателя снижало

вероятность ППСР (AOR=0,648; 95% ДИ: 0,575–0,731; $p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает динамика значимости предиктора «ОАГА». Несмотря на выраженную ассоциацию с риском ППСР в однофакторном анализе, после включения в модель других факторов его влияние оказалось статистически незначимым (AOR=1,040; 95% ДИ: 0,313–3,456; $p = 0,949$). Это может быть объяснено тем, что эффект «ОАГА» частично перекрывается другими предикторами, прежде всего ИВЗ и дефектом ШМ, которые оказывают более сильное и независимое влияние на исход.

В многофакторной модели длина сомкнутой части ЦК сохранила свою статистическую значимость и независимую прогностическую ценность. AOR составило 0,648 (95% ДИ: 0,575–0,731; $p < 0,001$). Таким образом, даже после учета таких предикторов, как ИВЗ, дефект ШМ и ОАГА, увеличение длины сомкнутой части ЦК продолжает достоверно снижать риск ППСР.

На Рисунке 5.5 представлена диаграмма Forest Plot, иллюстрирующая величину и достоверность влияния каждого из предикторов на риск наступления ППСР.

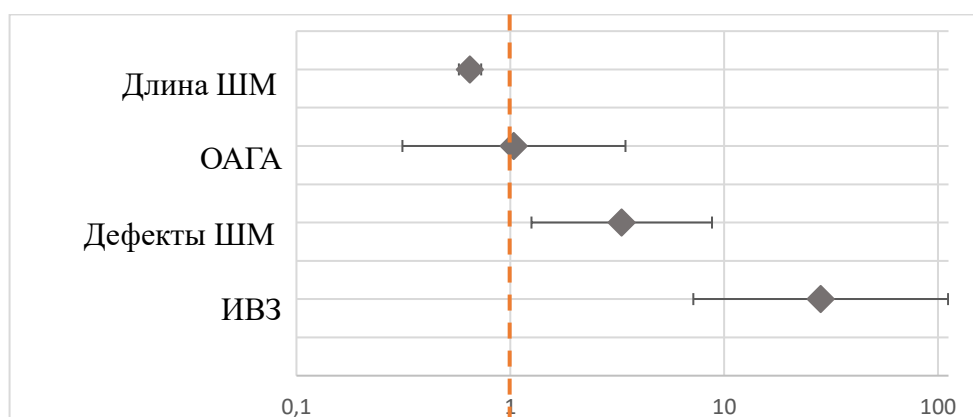


Рисунок 5.5 – Оценка ОИШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов ППСР (второй триместр)

Для оценки прогностической эффективности модели был проведен ROC-анализ (Рисунок 5.6). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,956 (95% ДИ: 0,929–0,982; $p < 0,001$), что свидетельствует о высокой способности модели

различать женщин с высоким и низким риском ППСР.

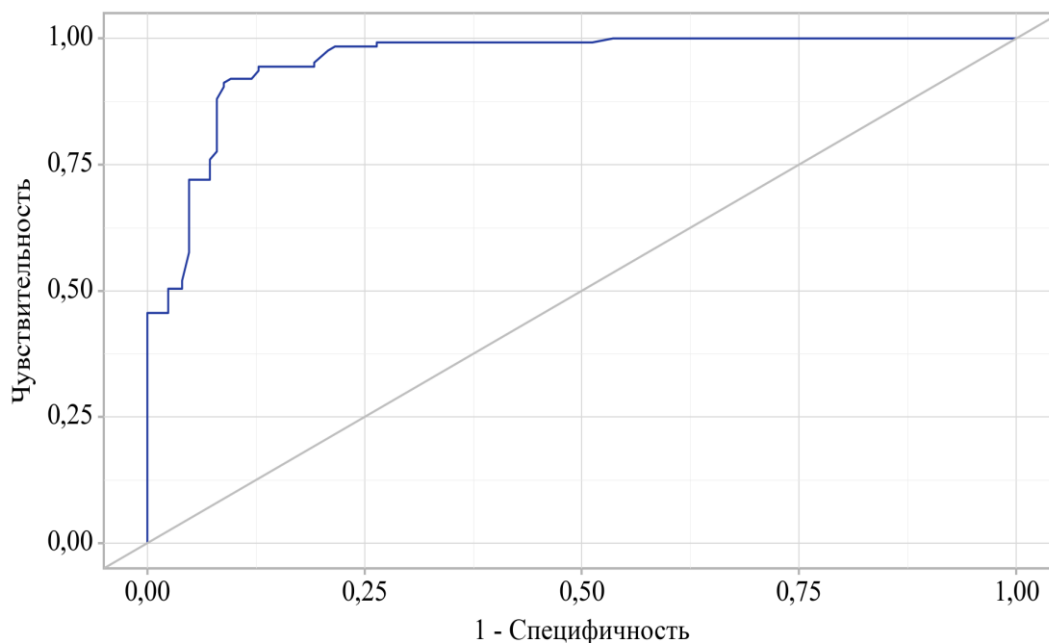


Рисунок 5.6 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели второго триместра при прогнозировании ППСР

В Таблице 5.5 приведены значения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости для различных порогов вероятности. Оптимальный cut-off, определенный по индексу Юдена, составил 0,563. При этом чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили по 91,2%. Диагностическая точность также составила 91,2%.

Таблица 5.5 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,940	50,4	97,6	95,5	66,3
0,923	50,4	96,0	92,6	65,9
0,921	52,0	96,0	92,9	66,7
0,920	57,6	95,2	92,3	69,2
0,918	59,2	95,2	92,5	70,0
0,886	61,6	95,2	92,8	71,3

Продолжение таблицы 5.5

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,882	72,0	95,2	93,8	77,3
0,783	72,0	94,4	92,8	77,1
0,776	72,0	92,8	90,9	76,8
0,766	76,0	92,8	91,3	79,5
0,759	77,6	92,0	90,7	80,4
0,735	78,4	92,0	90,7	81,0
0,692	81,6	92,0	91,1	83,3
0,671	85,6	92,0	91,5	86,5
0,579	88,0	92,0	91,7	88,5
0,569	90,4	91,2	91,1	90,5
0,563	91,2	91,2	91,2	91,2
0,486	92,0	90,4	90,6	91,9
0,461	92,0	88,8	89,1	91,7
0,455	92,0	88,0	88,5	91,7
0,380	93,6	87,2	88,0	93,2
0,360	94,4	87,2	88,1	94,0
0,357	94,4	84,8	86,1	93,8
0,352	94,4	81,6	83,7	93,6
0,329	94,4	80,8	83,1	93,5
0,293	95,2	80,8	83,2	94,4
0,285	97,6	79,2	82,4	97,1
0,265	98,4	78,4	82,0	98,0
0,260	98,4	77,6	81,5	98,0
0,189	98,4	76,0	80,4	97,9
0,143	98,4	73,6	78,8	97,9
0,136	99,2	73,6	79,0	98,9
0,131	99,2	69,6	76,5	98,9
0,098	99,2	67,2	75,2	98,8
0,093	99,2	66,4	74,7	98,8
0,089	99,2	61,6	72,1	98,7
0,060	99,2	57,6	70,1	98,6

На Рисунке 5.7 графически представлена зависимость чувствительности и специфичности разработанной модели второго триместра беременности от пороговых значений вероятности ППСР.

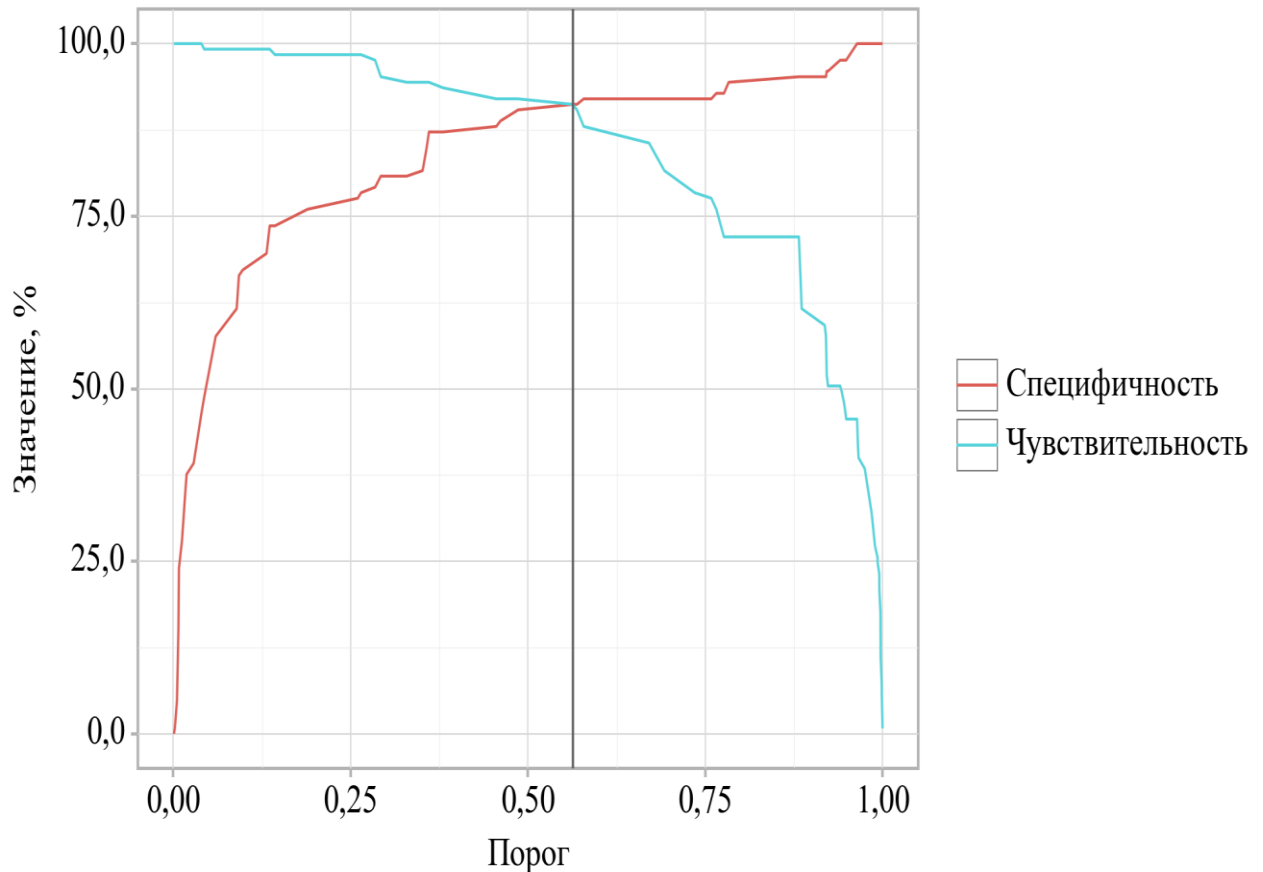


Рисунок 5.7 – Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели второго триместра беременности

Таким образом, модель второго триместра демонстрирует высокую точность и практическую ценность для прогнозирования риска ППСР. Включение в модель длины сомкнутой части ЦК существенно повышает ее прогностическую значимость. Однако для некоторых факторов, в частности для ИВЗ, сохраняется широкий ДИ, что требует дальнейшей валидации и уточнения на расширенных выборках. Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к оценке риска ППСР и необходимость дальнейших исследований для поиска дополнительных независимых предикторов.

По полученным данным был создан онлайн-калькулятор (Рисунок 5.8) и его QR-код (Рисунок 5.9), чтобы облегчить использование прогностической модели в клинической практике.

Прогнозирование во втором триместре беременности поздних преждевременных спонтанных родов

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

(преждевременные роды в анамнезе, поздний выкидыш в анамнезе, привычное невынашивание беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек в анамнезе)

Нет

Длина сомкнутой части цервикального канала на втором ультразвуковом скрининге в 18⁰–20⁶ недель (миллиметры)

25

Инфекционно-воспалительные заболевания и дисбиотические состояния при настоящей беременности

(рецидивирующий дисбиоз, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз до 16 недель беременности, цервицит, инфекции мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия)

Да

Дефект шейки матки

(истмико-цервикальная недостаточность в предыдущую беременность, разрыв шейки матки в анамнезе, два и более инструментальных расширения цервикального канала в анамнезе, конизация или расширенная эксцизия шейки матки в анамнезе, лазерная вапоризация шейки матки в анамнезе)

Нет

Рассчитать

Вероятность: **99.00%**

Результат: **Высокий риск**

Рисунок 5.8 – Интерфейс онлайн-калькулятора модели прогнозирования во втором триместре последующих ППСР



Рисунок 5.9 – QR-код для онлайн-калькулятора модели прогнозирования во втором триместре последующих ППСР

5.3 Построение модели раннего прогнозирования ППСР по результатам второго этапа исследования

На основании результатов первого этапа диссертационного исследования был инициирован второй этап, направленный на поиск дополнительных (сонографических) предикторов ППСР в первом триместре беременности (при первой явке беременной в ЖК). Такой подход обусловлен тем, что на ранних сроках беременности длина сомкнутой части ЦК еще не выступает значимым ФР. В реальной клинической практике длину сомкнутой части ЦК не оценивают рутинно на пренатальном скрининговом исследовании в 11⁰–13⁶ недель беременности. По результатам первого этапа исследования параметр не обладает достаточной информативностью: статистически значимых различий по длине сомкнутой части ЦК между женщинами с высоким и низким риском ППСР на этом сроке выявлено не было (см. главу 4).

Исследование второго этапа выполнено по типу «случай–контроль». Выборка была сплошной, строго соответствовала критериям включения. Были отобраны 21 беременная, у которых в последующем наступили ППСР (группа 3). В группу 4 были включены 21 беременная с последующими ССР. Общим критерием включения для обеих групп было обязательное наличие снимков УЗИ ШМ в первом триместре гестации (при первой явке в ЖК). Необходимость формирования новой выборки была обусловлена тем, что из числа 250 пациенток, участвовавших в первом этапе исследования, многие наблюдались в других ЖК, а не на базе ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». У тех пациенток, которые наблюдались в ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», снимки УЗИ ШМ при первой явке в ЖК отсутствовали, что не позволяло использовать их данные для анализа на втором этапе.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска ППСР в зависимости от фактора ОАГА, наличия кист эндоцервикса и множественных кист ШМ (≥ 5 кист) методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 42. Полученная зависимость описывается

следующей формулой (5.6).

$$P = 1 \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\%, \quad (5.6)$$

$$z = -3,208 + 2,088X_{\text{ОАГА}} + 2,783X_{\text{КЭ}} + 2,381X_{\text{МКШМ}},$$

где P – оценка вероятности ППР 1, z – значение логистической функции, $X_{\text{ОАГА}}$ – ОАГА (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{КЭ}}$ – кисты эндочервикаса (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{МКШМ}}$ – множественные кисты шм (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов – статистически значима ($p < 0,001$).

Для оценки прогностической эффективности модели был проведен ROC-анализ (Рисунок 5.10). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,957 (95% ДИ: 0,892–1,000; $p < 0,001$), что свидетельствует о значительной способности модели различать женщин с высоким и низким риском ППСП. Это означает, что вероятность корректного ранжирования двух случайно выбранных пациенток (с ППСП или с ССП) составляет 95,7%.

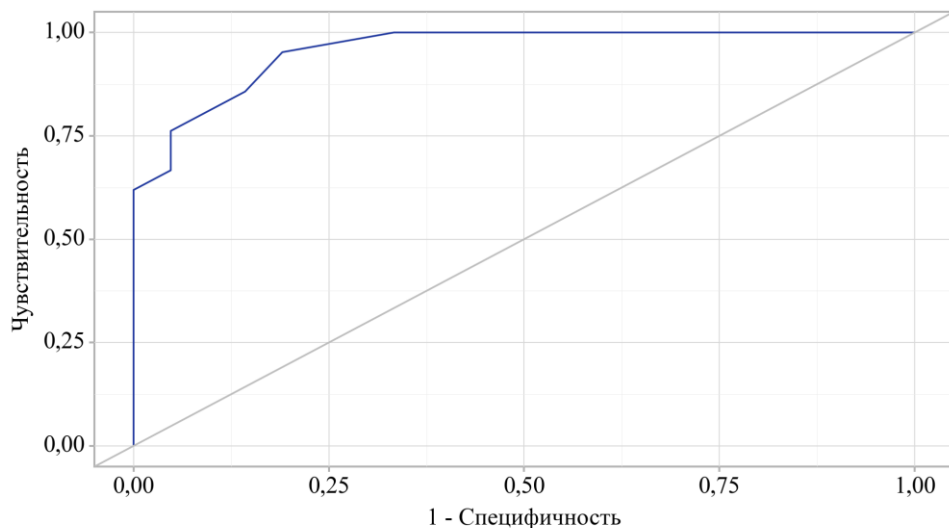


Рисунок 5.10 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании в первом триместре последующего наступления ППСП (второй этап исследования)

В Таблице 5.6 приведены значения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости для различных порогов вероятности.

Таблица 5.6 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р (второй этап исследования)

Порог	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp),%	PPV	NPV
0,983	61,9	100,0	100,0	72,4
0,876	66,7	95,2	93,3	74,1
0,841	76,2	95,2	94,1	80,0
0,395	85,7	85,7	85,7	85,7
0,304	95,2	81,0	83,3	94,4
0,246	100,0	66,7	75,0	100,0

Оптимальный cut-off, определенный по индексу Юдена, составил 0,395. Однако для модели прогноза было выбрано значение 0,304 с целью наибольшего охвата истинно-положительных случаев. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 95,2% и 81,0% соответственно, диагностическая точность – 88,1%.

На Рисунке 5.11 графически представлена зависимость чувствительности и специфичности разработанной модели первого триместра беременности от пороговых значений вероятности ППСР.

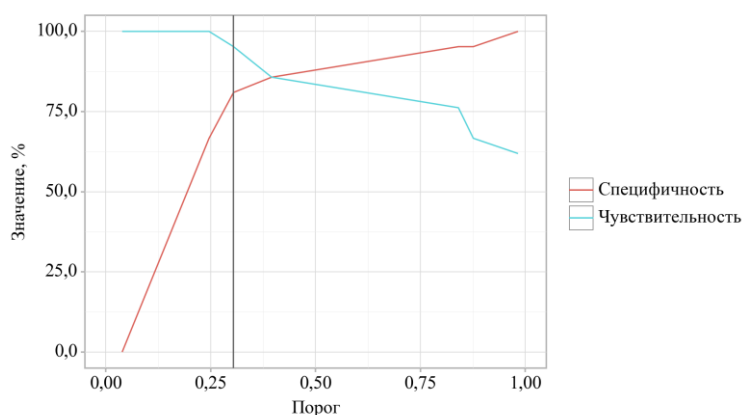


Рисунок 5.11 – Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели первого триместра беременности (второй этап исследования)

Таким образом, модель первого триместра демонстрирует высокую точность и практическую ценность для раннего прогнозирования риска ППСР.

По полученным данным был создан онлайн-калькулятор (Рисунок 5.12) и его QR-код (Рисунок 5.13), чтобы облегчить использование прогностической модели в клинической практике.

Прогнозирование в первом триместре беременности поздних преждевременных спонтанных родов

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

(преждевременные роды в анамнезе, поздний выкидыш в анамнезе, привычное невынашивание беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек в анамнезе)

Нет

Множественные кисты шейки матки (≥ 5 кист) по результатам трансвагинального УЗИ при постановке на учет по беременности

Да

Кисты эндоцервикса по результатам трансвагинального УЗИ при постановке на учет по беременности

Да

Рассчитать

Вероятность: **87.61%**

Результат: **Высокий риск**

Рисунок 5.12 – Интерфейс онлайн-калькулятора модели прогнозирования в первом триместре последующих ППСР



Рисунок 5.13 – QR-код для онлайн-калькулятора модели прогнозирования в первом триместре последующих ППСР

Резюме

В рамках настоящей главы проведен анализ эффективности существующей системы скрининга ПР и разработаны прогностические модели ППСР для первого и второго триместра беременности.

Анализ диагностической точности модели FMF продемонстрировал ее крайне низкую чувствительность для прогнозирования ППСР (4,8%), что означает пропуск 95,2% женщин группы риска. Это обосновало необходимость создания специализированных прогностических моделей.

На первом этапе исследования выявленные факторы риска были систематизированы в четыре патогенетические группы: ОАГА, дефект ШМ, ИВЗ и длина сомкнутой части ЦК на втором УЗ-скрининге. Модель первого триместра, включающая первые три группы предикторов, показала хорошую дискриминационную способность ($AUC=0,838$), однако не обеспечивала оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью. Включение длины сомкнутой части ЦК на втором пренатальном скрининге в качестве четвертого предиктора существенно повысило точность модели: AUC составила 0,956, чувствительность и специфичность при оптимальном пороге (0,563) – по 91,2%.

На втором этапе исследования были идентифицированы ультразвуковые маркеры ремоделирования ШМ (кисты эндоцервикса и множественные кисты ШМ), которые в сочетании с фактором ОАГА позволили создать прогностическую модель первого триместра с $AUC=0,957$, чувствительностью 95,2% и специфичностью 81,0%.

Таким образом, комплексная интеграция анамнестических, клинических и ультразвуковых данных в рамках математически обоснованных моделей позволяет существенно повысить точность прогнозирования ППСР. Для практического применения разработанных моделей созданы онлайн-калькуляторы, обеспечивающие возможность персонализированного подхода к ведению беременности в группе риска.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ППСР представляют собой самостоятельную клинико-акушерскую группу, для которой характерны трудности в оценке степени готовности организма беременной и плода к родоразрешению, а также высокая частота функционально обусловленных нарушений неонатальной адаптации. Несмотря на сходство с ССР по ряду акушерских характеристик, течение ППСР имеет специфические особенности, связанные с морфофункциональной незрелостью плаценты, миометрия, ШМ и плода [22, 25].

В отличие от индуцированных ППР, ППСР чаще развиваются на фоне субклинического или клинически выраженного воспалительного процесса, нарушения барьерной функции ШМ, ПРПО или ИЦН [59, 79]. Для ППСР характерно начало родовой деятельности с укорочения или дилатации ШМ при отсутствии выраженной сократительной активности миометрия. Согласно данным ряда исследований, ключевым патогенетическим механизмом является дисбаланс воспалительной регуляции, который приводит к изменению экспрессии окситоциновых рецепторов и преждевременному запуску сократительной активности миометрия до достижения плодом биологической зрелости [90, 148].

На первом этапе диссертационного исследования были проанализированы клинико-anamнестические факторы риска ППСР на основании сравнения группы 1 (ППСР, n=125) и группы 2 (ССР, n=125).

Полученные нами данные свидетельствуют о многофакторной природе предпосылок к ППСР. Значимым фактором риска стало отсутствие прегравидарной подготовки, увеличивавшее вероятность наступления ППСР в 2,7 раза (95% ДИ: 1,37–5,42; $p = 0,003$), что подтверждает важность подготовки к беременности и коррекции фоновых и воспалительных состояний еще на этапе планирования. Данный результат соответствует наблюдениям ряда авторов [30, 79], указывающих на важную роль прегравидарной коррекции вагинального микробиома и соматического заболеваний в снижении частоты осложненного течения

беременности.

Значимым экстрагенитальным фактором риска ППСР стали избыточная масса тела и ожирение (ОШ=2,91; 95% ДИ: 1,10–7,71; $p = 0,030$). Эти данные соотносятся с результатами Costello J.M. и соавт. (2025), которые на основании анализа крупной когорты электронных медицинских карт убедительно показали, что доконцепционные клинические характеристики, включая ИМТ, существенно различаются между спонтанными и индуцированными ПР [128]. Ассоциация ожирения с риском ПР также подтверждена в работах Tersigni С. и соавт. (2022) и Hu R. и соавт. (2022), согласно которым метаболический дисбаланс и хроническая гиперпродукция провоспалительных цитокинов при ожирении могут нарушать иммуномодуляцию гестации и способствовать преждевременному началу родовой деятельности [97, 145].

Особое внимание следует уделить гинекологическим заболеваниям в анамнезе, достоверно чаще встречавшимся у женщин группы 1. Это, прежде всего, полипы ЦК (ОШ=18,16; 95% ДИ: 1,04–318,09; $p = 0,007$), полипы эндометрия (ОШ=4,32; 95% ДИ: 1,19–15,70; $p = 0,030$) и миома матки (ОШ=2,71; 95% ДИ: 1,01–7,22; $p = 0,040$). Роль цервикальных полипов в генезе ПР подтверждена в ретроспективном когортном исследовании Hirayama E. и соавт. (2022), продемонстрировавших, что полипы ШМ на ранних сроках беременности являются фактором риска позднего выкидыша и спонтанных ПР [75]. Влияние миомы матки на риск ПР описано в систематическом обзоре и мета-анализе Li H. и соавт. (2024) и проспективном когортном исследовании Sundermann A.C. и соавт. (2021), где показано, что миома матки ассоциирована с повышенным риском спонтанных ПР [149, 158]. Вероятно, очаги хронического воспаления и анатомические изменения миометрия и эндоцервикса приводят к ремоделированию ШМ, провоцируя либо ПРПО, либо формирование ИЦН [16, 161]

Данные настоящего исследования подтвердили влияние осложнений и исходов предыдущих родов на риск ППСР. ППСР в анамнезе увеличивали риск их повторения более чем в 5 раз (ОШ=5,47; 95% ДИ: 2,03–14,77; $p = 0,001$), в то время

как ПРПО в анамнезе повышало вероятность наступления ППСР в 31,4 раза (95% ДИ: 1,81–544,97; $p < 0,001$). Эти данные согласуются с выводами Khandre V. и соавт. (2022) и El-Achi V. и соавт. (2025), подчеркивающих рекуррентный характер спонтанных ПР [105, 160].

Особый интерес представляет выявленная ассоциация между ППСР и акушерским травматизмом. Наличие разрыва ШМ в предыдущих родах увеличивало риск ППСР более чем в 2,7 раза (ОШ=2,703; 95% ДИ: 1,318–5,543; $p = 0,006$). Данный результат подтверждает негативное влияние перенесенной травмы ШМ на ее состоятельность при последующих беременностях и согласуется с выводами Мочаловой М.Н. и соавт. (2022) и Meng L. и соавт. (2022), идентифицировавших предшествующие повреждения ШМ как фактор риска ИЦН [16, 101].

Клинически инициация ППСР характеризовалась высокой частотой ПРПО – у каждой второй женщины (52%) группы 1, тогда как в группе 2 – у 40% ($p = 0,057$), что демонстрирует тенденцию к большей чувствительности данной когорты к деструкции амниотических оболочек. Продолжительность безводного промежутка у пациенток группы 1 была достоверно выше (медиана 6,5 часов против 3,5 часов, $p = 0,006$), что соответствует результатам Werter D.E. и соавт. (2021) и Mikula F. и соавт. (2023) [83, 159].

Анализ течения настоящей беременности подтвердил клиническую значимость поздней первой явки в ЖК (>8 недель) как фактора риска ППСР ($p = 0,006$). ИЦН была диагностирована у 24% женщин группы 1, что повышало риск ППСР в 3,9 раза (95% ДИ: 1,76–8,62; $p < 0,001$). Госпитализация с угрозой прерывания беременности потребовалась 44% женщин группы 1, что увеличивало шансы ППСР в 3,5 раза ($p < 0,001$). Значимость ИЦН как предиктора ПР подтверждена в работах Бахтиярова К.Р. и соавт. (2024), Lin X. и соавт. (2025) и Meng L. и соавт. et al. (2022) [5, 78, 101].

Результаты лабораторного обследования беременных группы 1 и группы 2 указывают на широкий спектр нарушений микробиоты, ассоциированных с риском наступления ППСР.

Среди инфекционных факторов ключевыми находками стали статистически значимое преобладание БВ ($\geq 10^5$ КОЕ) (ОШ=7,89; 95% ДИ: 3,95–15,76; $p < 0,001$) и ИМВП (ОШ=2,97; 95% ДИ: 1,44–6,13; $p = 0,002$) у женщин группы 1, что подтверждает значение восходящей инфекции как одного из патогенетически обоснованных факторов риска ППСР. Эти данные согласуются с результатами Nguyen T. и соавт. (2021), Richman M. и соавт. (2023) и Tanshen K. и соавт. (2023) [62, 111, 146].

Микробиологическое исследование отделяемого из нижних половых путей в первом триместре выявило, что наибольшее прогностическое значение имели БВ до 16 недель беременности и рецидивирующие формы дисбиоза. Распространенность БВ составила 34,3% в группе 1 против 7,7% в группе 2 ($p = 0,003$), а рецидив дисбиоза влагалища наблюдался только у женщин группы 1 (31,4%, $p = 0,020$). Подобные данные совпадают с международными исследованиями Jonduo M.E. и соавт. (2022), Park S. и соавт. (2022) и Steetskamp J. и соавт. (2024), согласно которым нарушение вагинального микробиоценоза в первом триместре, особенно в сочетании со снижением колонизации *Lactobacillus* spp., может выступать как механизм запуска воспалительного каскада, приводящего к патологическому ремоделированию ШМ [51, 87, 157].

Особое внимание заслуживает высокий уровень обсеменения влагалища *Enterococcus faecalis* (42,9% в группе 1 против 23,1% в группе 2, $p = 0,006$). Эта бактерия, согласно данным литературы, обладает способностью к формированию биопленок и высоким уровнем устойчивости к антисептической терапии [81, 133]. В контексте нашего исследования данная находка приобретает особое значение, поскольку *Enterococcus faecalis* способен индуцировать хроническую ЦВИ, особенно при наличии полипов ЦК, также ассоциированных в настоящем исследовании с ППСР.

Воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) по результатам цитологического исследования микропрепарата ШМ достоверно чаще выявлялось у женщин группы 1 (51,2% против 25,6%, $p < 0,001$; ОШ=3,05; 95% ДИ: 1,79–5,20). Эти данные совпадают с существующими работами, подчеркивающими роль

хронического субклинического воспаления ШМ в ее преждевременном ремоделировании [46, 47, 90, 144].

Полученные нами результаты подтвердили, что новорожденные от матерей группы 1 имеют статистически достоверно низкие показатели по шкале Апгар, меньшую массу тела и высокую частоту перевода в ОРИТН – 53,6% против 8% в группе 2 (ОШ=13,28; 95% ДИ: 6,37–27,72; $p < 0,001$). Значительная часть новорожденных сталкивалась с дыхательными нарушениями (СДР – 17,6%, врожденная пневмония – 24%, транзиторное тахипноэ – 5,6%), метаболическими осложнениями (гипогликемия – 28,8%, гипербилирубинемия – 15,2%), неврологическими проявлениями (церебральная депрессия – 13,6%) и иными нарушениями периода адаптации (трудности во вскармливании – 31,2%, нарушения терморегуляции – 11,2%), что свидетельствует о функциональной незрелости детей, родившихся в позднем недоношенном сроке.

Эти данные соотносятся с результатами Algameel A. и соавт. (2020), Kahraman F.U. и соавт. (2020) и Но Т.Т.Н. и соавт. (2021), сообщающих, что поздние недоношенные новорожденные имеют повышенную частоту осложнений по сравнению с доношенными новорожденными [57, 103, 125]. Высокая частота респираторных нарушений согласуется с данными Караваевой А.Л. и соавт. (2023, 2022) [21, 22], а метаболические осложнения – с результатами Kair L.R. и соавт. (2022) [104].

Следует отметить, что частота затруднений во вскармливании (31,2% в группе 1 против 4,8% в группе 2, ОШ=8,0) заслуживает особого внимания, поскольку данное осложнение непосредственно влияет на длительность госпитализации, частоту повторных госпитализаций и качество жизни семьи [21, 104].

Важно отметить, что, несмотря на применяемую в РФ систему скрининга ПР, ее диагностическая точность в отношении оценки риска ППСР остается крайне ограниченной. Так, по результатам нашего анализа, только у 4,8% женщин группы 1, у которых впоследствии произошли ППСР, был выставлен высокий риск ПР на первом пренатальном скрининге. Чувствительность модели FMF составила

4,8% при специфичности 98,4%, а диагностическая точность – лишь 50,4%. Сходные результаты получены в работах Tsakiridis I. и соавт. (2023) и Gravett M. и соавт. (2024), где продемонстрировано, что измерение длины сомкнутой части ЦК в первом триместре не позволяет надежно прогнозировать поздние ПР [59, 154].

Результаты динамической оценки длины сомкнутой части ЦК продемонстрировали ожидаемое прогрессирующее укорочение ШМ у женщин группы 1: доля женщин с длиной $\leq 25,0$ мм увеличилась в 6 раз (с 4,8% до 28,8%) от первого ко второму скринингу, тогда как в группе 2 – в 2,25 раза ($p < 0,001$). Темпы укорочения были в 6,5 раз интенсивнее в группе 1. Данный факт подтверждает, что механизмы укорочения ШМ активируются преимущественно во втором и третьем триместрах, что согласуется с данными Félix J. и соавт. (2025) и Tantengco O.A. и соавт. (2022) [90, 144].

Концептуальной предпосылкой к построению прогностических моделей стало выделение трех базовых патогенетических групп факторов: «ОАГА», «дефект ШМ» и «ИВЗ». Модель первого триместра (первый этап), включающая эти три группы предикторов, показала хорошую дискриминационную способность ($AUC=0,838$; 95% ДИ: 0,788–0,888; $p < 0,001$), однако не обеспечивала оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью (90,4% и 54,4% соответственно), что ограничивало ее клиническую применимость. Подобные закономерности описаны в наблюдениях McFarlin B.L. и соавт. (2023) и Burgos-Artizzu X.P. и соавт. (2021), где подчеркивается, что надежная стратификация женщин по риску ПР возможна только при одновременном учете ультразвуковых и биофизических характеристик ШМ [116, 129].

Включение длины сомкнутой части ЦК на втором пренатальном скрининге в качестве четвертого предиктора позволило значительно повысить прогностическую ценность модели: AUC составила 0,956 (95% ДИ: 0,929–0,982; $p < 0,001$), чувствительность, специфичность и диагностическая точность – по 91,2% при оптимальном пороге 0,563. Наибольшую прогностическую значимость в многофакторном анализе показали ИВЗ ($AOR=28,28$; $p < 0,001$) и длина сомкнутой части ЦК ($AOR=0,65$; $p < 0,001$), что подтверждает ведущую роль

хронической ЦВИ в патогенезе ППСР и объективную диагностическую ценность цервикометрии во втором триместре.

Высокая точность модели обусловила ее практическое внедрение в виде цифрового калькулятора, доступного по QR-коду. Такой подход соответствует трендам цифровой медицины и рекомендациям по интеграции электронных инструментов в персонифицированное ведение беременности [129, 147].

Второй этап диссертационного исследования был инициирован после того, как на первом этапе была установлена ограниченная диагностическая ценность модели первого триместра для прогнозирования ППСР. В рамках второго этапа была предпринята попытка выявления морфологических УЗ-маркеров ШМ, которые могли бы иметь прогностическую ценность на ранних сроках гестации.

Сравнение группы 3 (ППСР, n=21) и группы 4 (ССР, n=21) подтвердило закономерности первого этапа: ОАГА имели 81,0% женщин группы 3 против 19,0% группы 4 ($p < 0,001$), ПР в анамнезе – 38,1% против 4,8% ($p=0,020$). Воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) достоверно чаще выявлялось у женщин группы 3 (61,9% против 19,0%, $p = 0,011$), что согласуется с данными первого этапа и подтверждает роль хронической ЦВИ в генезе ППСР.

Особенно информативными оказались ультразвуковые признаки ремоделирования ШМ, идентифицируемые при первой явке беременной в ЖК. Анатомо-функциональные изменения структуры ШМ были выявлены у 95,2% женщин группы 3 против 61,9% группы 4 ($p = 0,002$). Множественные кисты ШМ (≥ 5 кист) диагностированы у 81,0% женщин группы 3 против 14,3% группы 4 ($p < 0,001$), кисты эндоцервикса – у 81,0% против 9,5% ($p < 0,001$), кисты перешейка – у 66,7% против 0% ($p < 0,001$), кисты стромы – у 81,0% против 23,8% ($p < 0,001$).

Полученные данные согласуются с результатами Ibrahim N. и соавт. (2024), которые при цитологическом и бактериологическом исследовании ШМ у женщин с наботовыми кистами выявили высокую частоту бактериальной колонизации, включая *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp. и *Gardnerella* spp. [81], и Hussain Al-Kinani M.J. и соавт. (2024), продемонстрировавшей при гистологическом исследовании характерные проявления хронического кистозного цервицита,

ассоциированного с наботовыми кистами [53]. Ibrahim A. и соавт. (2025), изучавшие факторы риска и качество жизни у женщин с наботовыми кистами, также подчеркивают связь кистозных изменений с хроническим воспалительным процессом [100].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что впервые в литературе нами была продемонстрирована прогностическая значимость УЗ-оценки структуры ШМ именно в контексте прогнозирования ППСР на ранних сроках беременности. В отличие от ранее опубликованных работ, где наботовы кисты описывались преимущественно как случайная эхографическая находка без прогностического значения [46, 100], настоящее исследование впервые интегрировало количественные и качественные параметры кистозных изменений ШМ (количество, локализация, размер) в математическую модель прогнозирования.

Как и ожидалось, длина сомкнутой части ЦК на первом пренатальном скрининге не позволила выполнить достоверную стратификацию рисков: различия между группами 3 и 4 не достигли статистической значимости ($p = 0,063$). Это дополнительно подкрепляет выводы первого этапа о неинформативности цервикометрии в первом триместре для прогнозирования ППСР и согласуется с данными Tsakiridis L. и соавт. (2023) и Pizzella S. и соавт. (2020) [88, 154].

Благодаря включению новых морфологических УЗ-критериев была построена валидированная прогностическая модель оценки риска ППСР в первом триместре беременности с помощью бинарной логистической регрессии, включающая предикторы «ОАГА», «множественные кисты ШМ (≥ 5 кист)» и «кисты эндоцервикса». ROC-анализ продемонстрировал $AUC=0,957$ (95% ДИ: 0,892–1,000; $p < 0,001$). При выбранном пороге ($\text{cut-off}=0,304$) чувствительность модели составила 95,2%, специфичность – 81,0%, диагностическая точность – 88,1%.

Для сравнения, рутинный пренатальный скрининг по модели FMF выявил высокий риск ПР у 23,8% женщин группы 3 и у 14,3% женщин группы 4 ($p = 0,684$), то есть его чувствительность не превысила 24%. Таким образом, разработанная модель позволяет добиться принципиально лучшей эффективности: рутинная

программа находит менее 1/4 женщин группы риска, в то время как предложенный алгоритм – до 9 из 10.

Модель была реализована в виде интерактивного онлайн-калькулятора, доступного по QR-коду. Подобный формат отражает мировой тренд на интеграцию цифровых технологий в персонифицированное ведение беременности [116, 129, 147].

Необходимо отметить ряд ограничений настоящего исследования. Во-первых, выборка второго этапа (n=42) является относительно небольшой, что обусловлено строгими критериями включения (обязательное наличие снимков УЗИ ШМ при первой явке в ЖК) и проведением исследования на одной клинической базе. Несмотря на то, что расчет объема выборки по формулам Лера и Бланда обеспечил мощность 90%, широкие доверительные интервалы для некоторых предикторов (в частности, для ИВЗ) указывают на необходимость валидации результатов на расширенных выборках.

Во-вторых, ретроспективный дизайн первого этапа исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между выявленными факторами риска и ППСР. В-третьих, микробиологическое исследование было выполнено только у пациенток с клиническими показаниями (48 из 250), что ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что повышение эффективности прогнозирования ППСР (за счет использования разработанных моделей, основанных на интеграции анамнестических, клинических и эхографических предикторов риска) позволяет оптимизировать акушерскую тактику, своевременно осуществить профилактические мероприятия и, тем самым, улучшить исходы беременности и родов.

Таким образом, проведенное исследование позволило сформировать следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска поздних преждевременных спонтанных родов ($p < 0,05$) следует считать наличие в анамнезе: преждевременного разрыва плодных оболочек (ОШ=31,4; 95% ДИ: 1,8–544,9), поздних преждевременных спонтанных родов (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,0–14,8), полипов цервикального канала (ОШ=18,2; 95% ДИ: 1,0–318,1) и эндометрия (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,2–15,7), малоинвазивных деструктивных вмешательств на шейке матки (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,1–24,9), а также кистозную трансформацию шейки матки (ОШ=12,3; 95% ДИ: 1,4–110,2) и избыточную массу тела и ожирение (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,7).

2. Особенности беременности у женщин с последующими поздними преждевременными спонтанными родами ($p < 0,05$) выступают: укорочение длины сомкнутой части цервикального канала ≤ 30 мм по данным цервикометрии в 18⁰–20⁶ недель (ОШ=94,5; 95% ДИ: 39,7–224,8), бактериальный вагиноз до 16 недель беременности (ОШ=13,2; 95% ДИ: 1,7–102,9), рецидив дисбиоза влагалища (ОШ=12,7; 95% ДИ: 0,7–232,2), бессимптомная бактериурия ($\geq 10^5$ КОЕ) (ОШ=7,9; 95% ДИ: 3,9–15,8), инфекции мочевых путей (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,4–6,1). После 34 недель гестации продолжительность родов, способы родоразрешения и течение пуэрперия не зависят от срока родоразрешения ($p > 0,05$).

3. Структура неонатальных осложнений при поздних преждевременных спонтанных родах представлена: 1) респираторными нарушениями (синдром

дыхательных расстройств (ОШ=54,6; 95% ДИ: 3,3–910,4), дыхательная недостаточность (ОШ=18,2; 95% ДИ: 1,0–318,1), транзиторное тахипноэ (ОШ=15,9; 95% ДИ: 0,9–281,2), врожденная пневмония (ОШ=9,6; 95% ДИ: 3,3–28,1); 2) гематологическими нарушениями (врожденная анемия (ОШ=22,9; 95% ДИ: 1,3–393,8), неонатальная тромбоцитопения (ОШ=13,7; 95% ДИ: 0,8–245,0); 3) нарушениями неонатальной адаптации (гипогликемия (ОШ=9,7; 95% ДИ: 3,7–25,7), затруднения при вскармливании (ОШ=8,0; 95% ДИ: 3,2–19,9), нарушения терморегуляции (ОШ=7,8; 95% ДИ: 1,7–34,9), гипербилирубинемия (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,6–11,9), что определяет высокую необходимость перевода новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ=13,3; 95% ДИ: 6,4–27,7)

4. Предикторами риска поздних преждевременных спонтанных родов ($p < 0,001$), ассоциированными с хронической цервико-вагинальной инфекцией, являются множественные (≥ 5) кисты шейки матки (ОШ=25,6; 95% ДИ: 4,9–131,1): кисты эндоцервикса (ОШ=40,4; 95% ДИ: 6,6–248,9), стромы (ОШ=13,6; 95% ДИ: 3,1–59,8), перешейка (ОШ=12,0; 95% ДИ: 2,6–54,9), а также воспаление эндоцервикса (умеренное или выраженное) по данным цитологического исследования (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,8–5,2).

5. Предложенные прогностические модели, основанные на комбинации клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных персональных предикторов, позволяют прогнозировать риск поздних преждевременных спонтанных родов с точностью 88,1% (чувствительность – 95,2%, специфичность – 81,0%) в первом триместре и 91,2% (чувствительность – 91,2%, специфичность – 91,2%) во втором триместре беременности.

Проведенное исследование позволяет сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Всем женщинам, имеющим в анамнезе один или несколько факторов риска преждевременных родов, должна быть назначена целенаправленно прегравидарная подготовка.

2. При наличии ультразвуковых признаков кист шейки матки при первой явке в женскую консультацию показан подсчет риска поздних преждевременных

спонтанных родов с помощью онлайн-калькулятора для первого триместра беременности.

3. При диагностике цервико-вагинальных инфекций и дисбиотических состояний при настоящей беременности (рецидивирующий дисбиоз, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз до 16 недель беременности, цервицит, инфекции мочевых путей, бессимптомная бактериурия) необходимы как санация специфического очага инфекции, так и стратификация пациентки по риску поздних преждевременных спонтанных родов.

4. Во втором триместре беременности (при выявлении низкого риска на основании расчетов в первом триместре) целесообразно дополнительно использовать онлайн-калькулятор, который учитывает в том числе длину сомкнутой части цервикального канала, установленную на втором пренатальном скрининге.

5. Все пациентки с выявленным высоким риском при использовании онлайн-калькуляторов должны быть стратифицированы в группу высокого риска поздних преждевременных спонтанных родов (необходимо оставлять специальную отметку на обменной карте беременной). В таком случае показан индивидуальный план наблюдения, регулярный мониторинг состояния шейки матки, своевременная госпитализация в родовспомогательное учреждение третьего уровня.

6. Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные расширению использования в клинической практике разработанных прогностических моделей в первом и втором триместрах беременности, а также расширение знаний об особенностях ремоделирования шейки матки в генезе поздних преждевременных спонтанных родов с целью разработки персонализированного подхода к реабилитации и прегравидарной подготовке.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные расширению использования в клинической практике разработанных прогностических моделей в первом и втором триместрах беременности, а также

расширение знаний об особенностях ремоделирования шейки матки в генезе поздних преждевременных спонтанных родов с целью разработки персонифицированного подхода к реабилитации и прегравидарной подготовке.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ББ – бессимптомная бактериурия

БВ – бактериальный вагиноз

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – гестационный возраст

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖК – женская консультация

ЗРП – задержка роста плода

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КВВ – кандидозный вульвовагинит

КС – кесарево сечение

КТР – копчико-теменной размер

МЦ – менструальный цикл

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПГП – прегравидарная подготовка

ППР – поздние преждевременные роды

ППСР – поздние преждевременные спонтанные роды

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

РДС – респираторный дистресс-синдром

СДР – синдром дыхательных расстройств

ССР – своевременные спонтанные роды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФР – фактор риска

ЦВИ – цервико-вагинальная инфекция

ЦК – цервикальный канал

ШМ – шейка матки

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

АСОГ – Американское общество акушеров-гинекологов

FMF – Фонд медицины плода

Me – медиана

РАРР-А – плазменный, ассоциированный с беременностью протеин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аномалии родовой деятельности: Клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2025. – 20 с.
2. Апресян, С. В. Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии / С. В. Апресян, З. В. Зюкина // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 44-48.
3. Волков, В. Г. Роль комплексной оценки шейки матки в I триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов / В. Г. Волков, О. В. Чурсина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – № 2. – С. 29-34.
4. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник / Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. А. Голубев [и соавт.]. – Москва: Росстат, 2021. – 171 с.
5. Изменения микробиома как один из факторов развития истмико-цервикальной недостаточности / К. Р. Бахтияров, А. Ш. Абдулаева, М. Б. Бимурзаева [и соавт.] // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 49-56.
6. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит): клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2025. – 22 с.
7. Истмико-цервикальная недостаточность: клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2024. – 26 с.
8. Ишан-Ходжаева, Ф. Р. Перинатальные исходы у женщин с поздними самопроизвольными родами в зависимости от антенатального введения кортикостероидов / Ф. Р. Ишан-Ходжаева, Х. Д. Сармисокова, Д. С. Косимзода // Наука и инновация. – 2024. – Т. 2. – С. 38-44.
9. Клинические особенности истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервикальными инфекциями / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, И. В. Курносенко, Е. Д. Графова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 54-60.

10. Кондратюк, Д. В. Сравнительный анализ мониторинга биомаркеров воспаления у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / Д. В. Кондратюк, А. Н. Сулима, Т. Ю. Бабич // РМЖ. – 2024. – Т. 7, № 2. – С. 150-154.
11. Кулавский, Е. В. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве / Е. В. Кулавский, В. А. Кулавский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 1. – С. 49-53.
12. Курбанова, Д. Оценка прогностических факторов преждевременных родов / Д. Курбанова, Н. А. Шахбазова, Л. Р. Сулейманова // Проблемы репродукции. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 37-43.
13. Макаренцева, А. О. Достижения перинатальной реформы и резервы дальнейшего сокращения младенческой смертности в России / А. О. Макаренцева // Демографическое обозрение. – 2023. – Т. 10, № 3. – С. 62-81.
14. Материнские факторы риска преждевременных родов / И. В. Медянникова, И. В. Савельева, Е. А. Гачкайло [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 5. – С. 85-91.
15. Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода: клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2025. – 54 с.
16. Мочалова, М. Н. Последствия травмы шейки матки как медицинская и социальная проблема / М. Н. Мочалова, В. И. Рындин, В. А. Мудров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 35.
17. Нормальная беременность: клинические рекомендации. – Москва: Москва, 2025. – 80 с.
18. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – Москва, 1980. – С. 18-22.
19. Панина, Н. И. Факторы риска рождения позднего недоношенного ребенка / Н. И. Панина, Л. И. Ипполитова, Н. В. Коротаева // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 90-96.

20. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. / А. Л. Караваева, Л. А. Тимофеева, Т. К. Щечоева [и соавт.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 39, № 1. – С. 65-75.

21. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных / А. Л. Караваева, Л. А. Тимофеева, Т. К. Щечоева [и соавт.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 39, № 1. – С. 65-75.

22. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности / А. Л. Караваева, Л. А. Тимофеева, В. В. Зубков [и соавт.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 55-62.

23. Послеродовые инфекционные осложнения: клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2024. – 86 с.

24. Предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах / С. В. Апресян, З. В. Зюкина, Е. В. Логинова [и соавт.] // Эффективная Фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 19. – С. 28-34.

25. Преждевременные роды - нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 27-37.

26. Преждевременные роды: клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2024. – 54 с.

27. Преждевременный разрыв плодных оболочек в структуре поздних преждевременных родов / XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Сборник тезисов. Москва / И. В. Игнатко, Т. В. Рассказова, Ю. А. Самойлова [и соавт.]. – 2024.

28. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде:

Клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2024. – 53 с.

29. Прогнозирование поздних преждевременных родов / Л. С. Фаткуллина, И. Ф. Фаткуллин, С. А. Князев, М. А. Мулендеева // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 37-42.

30. Радзинский, В. Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, Л. Д. Оразмурадова. – Москва: МедиаБюро Статус презенс, 2018. – 786 с.

31. Радзинский, В. Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Изд. 3-е / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, Л. Д. Оразмурадова; ред. В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. – Москва: ООО «Медиабюро Статус презенс», 2018. – 786 с.

32. Раченкова, Т. В. Истмико-цервикальная недостаточность: поиск дополнительных предикторов и возможности прогнозирования. / Т. В. Раченкова, Ю. А. Дударева, В. А. Гурьева // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 30-35.

33. Раченкова, Т. В. Предикторы поздних самопроизвольных выкидышей в зависимости от фенотипа прерывания / Т. В. Раченкова, Ю. А. Дударева // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 88-96.

34. Роль дисбиоза влагалища и локального воспаления в реализации преждевременных родов / М. К. Меджидова, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и соавт.] // Медицинский Оппонент. – 2024. – Т. 2, № 2 (26). – С. 48-52.

35. Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов: современный взгляд на проблему / А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, Т. Н. Савченко [и соавт.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 17. – С. 82-85.

36. Росстат. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных [Электронный ресурс]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 22.01.2026).

37. Сармисокова, Х. Д. Акушерские исходы у женщин с поздними самопроизвольными преждевременными родами / Х. Д. Сармисокова,

Ф. А. Абдулазизова, Г. А. Мухтодждова // *Мать И Дитя*. – 2024. – Т. 1, № 1. – С. 49-54.

38. Середа, А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А. П. Середа, М. А. Андрианова // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 353-368.

39. Современные проблемы преждевременных родов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Е. Р. Плеханова [и соавт.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 52-59.

40. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина [и соавт.]. – 2024.

41. Факторы риска преждевременных родов / Д. Е. Беглов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова [и соавт.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 8-17.

42. Фаткуллина, Л. С. Поздние преждевременные роды: факторы риска, прогнозирование, управление рисками (обзор 2018-2023 гг.) / Л. С. Фаткуллина, М. А. Мулендеева // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2024. – Т. 12, № 5. – С. 99-104.

43. Халитова, Р. Ш. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки / Р. Ш. Халитова, А. А. Тюрина, А. Г. Ящук // *МНИЖ*. – 2024. – Т. 144, № 6. – С. 1-6.

44. Худорожкова, Е. Д. Эхографическая оценка состояния шейки матки для прогнозирования преждевременных родов / Е. Д. Худорожкова // *Медицинская визуализация*. – 2015. – № 3. – С. 30-34.

45. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. – Москва: РОАГ, 2024. – 60 с.

46. Фириченко, С. В. Хронический неспецифический цервицит / С. В. Фириченко, Е. О. Попова, С. О. Смирнова // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – Т. 7, № 7. – С. 135-146.

47. Хронический цервицит: взгляд гинеколога и цитолога на проблему / А. В. Ледина, С. И. Роговская, И. П. Шабалова, Н. Н. Баяндина // Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 8, № 8. – С. 16-21.
48. A systematic review of prediction models for spontaneous preterm birth in singleton asymptomatic pregnant women with risk factors / C. Yan, Q. Yang, R. Li [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – P. 20099.
49. Abou Chacra, L. Bacterial vaginosis: what do we currently know? / L. Abou Chacra, F. Fenollar, K. Diop // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 11. – P. 672429.
50. ACOG Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation // Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Vol. 130, № 2. – P. e102-e109.
51. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum: a systematic review and meta-analysis / M. E. Jonduo, L. M. Vallely, H. Wand [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. e062990.
52. Ahmed, B. Prevention of spontaneous preterm delivery – an update on where we are today / B. Ahmed, M. Abushama, J. C. Konje // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 2183756.
53. Al-Kinani, M. J. H. Histological manifestations of the Cervix with Chronic Cystic Cervicitis and Nabothian Cyst: Case Report / M. J. H. Al-Kinani // Journal of Wasit for Science and Medicine. – 2024. – Vol. 17, № 2. – P. 1-7.
54. Analyses of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, and co-infections in a gynecology outpatient clinic in Haikou area, China / Z. Lu, P. Zhao, H. Lu, M. Xiao // BMC Women's Health. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 117.
55. Analysis of risk factors related to extremely and very preterm birth: a retrospective study / X. Ji, C. Wu, M. Chen [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 818.
56. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery / C. Gyamfi-Bannerman, E. A. Thom, S. C. Blackwell [et al.] // The New England Journal

of Medicine. – 2016. – Vol. 374, № 14. – P. 1311-1320.

57. Antenatal dexamethasone use and respiratory distress in late preterm infants: results from first Vietnamese matched cohort study / T. T. H. Ho, Q. V. Truong, T. K. A. Nguyen [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 546.

58. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes / M. Kacerovsky, R. Romero, M. Stepan [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 223, № 1. – P. 114.e1-114.e20.

59. Assessment of current biomarkers and interventions to identify and treat women at risk of preterm birth / M. Gravett, R. Menon, R. Tribe [et al.] // Frontiers in medicine. – 2024. – № 11. – P. 1414428.

60. Association of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., Ureaplasma urealyticum and U. parvum with Human Papillomavirus in Patients with Cervical Cancer: / A. L. Sahara, F. Ibrahim, M. N. Massi, A. Yasmon // Advances in Biological Sciences Research. – 2021. – Vol. 15. – P. 12-17.

61. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study / J. Wiik, S. Nilsson, C. Kärrberg [et al.] // PLOS Medicine. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. e1003641.

62. Bacterial Vaginosis: A Review of Pathophysiology, Epidemiology, Complications, Diagnosis, and Treatment / M. Richman, R. Nasir, S. Guilherme [et al.] // Europasian Journal of Medical Sciences. – 2023. – Vol. 5, № 1. – P. 1-10.

63. Bacterial Vaginosis and Post-Operative Pelvic Infections / A. Ziogou, E. Ziogos, I. Giannakodimos [et al.] // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 1218.

64. Biomarkers for Pregnancy Latency Prediction after Preterm Premature Rupture of Membranes—A Systematic Review / S. Feduniw, M. Pruc, M. Ciebiera [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 9. – P. 8027.

65. Bland, M. An introduction to medical statistics / M. Bland. – Oxford ; New York : Oxford University Press, 2000. – 430 p.

66. Born Too Soon: Global epidemiology of preterm birth and drivers for change

/ E. Bradley, H. Blencowe, A.-B. Moller [et al.] // *Reproductive Health*. – 2025. – Vol. 22, № 2. – P. 105.

67. Boyle, E. M. Late preterm and early term birth: Challenges and dilemmas in clinical practice / E. M. Boyle, F. J. Mielewczyk, C. Mulvaney // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. – 2024. – Vol. 29, № 6. – P. 101564.

68. Cao, G. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019 / G. Cao, J. Liu, M. Liu // *JAMA Pediatrics*. – 2022. – Vol. 176, № 8. – P. 787.

69. Cardiac and vascular health in late preterm infants / H. U. Dissanayake, R. L. McMullan, Y. Kong [et al.] // *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 128-134.

70. Cavoretto, P. Spontaneous Preterm Birth Phenotyping Based on Cervical Length and Immune-Mediated Factors / P. Cavoretto, M. Candiani, A. Farina // *JAMA network open*. – 2024. – Vol. 74. – P. 244559.

71. Cervantes, E. M. Placental Inflammation in Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Neurodevelopmental Disorders / E. M. Cervantes, S. Girard // *Cells*. – 2025. – Vol. 14, № 13. – P. 965.

72. Cervical Elastography as a Predictive Tool for Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis / E. Angelopoulou, K. Gourounti, A. Bolou [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 9 – P. e92505.

73. Cervical elastography: finding a novel predictor for improving the prediction of preterm birth in uncomplicated twin pregnancies / J. Li, S. Yang, L. Zou [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2023. – Vol. 309, № 6. – P. 2401-2410.

74. Cervical epithelial damage promotes *Ureaplasma parvum* ascending infection, intrauterine inflammation and preterm birth induction in mice / I. Pavlidis, O. B. Spiller, G. Sammut Demarco [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 199.

75. Cervical polyps in early pregnancy are a risk factor for late abortion and spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study / E. Hirayama, Y. Ebina, K. Kato

[et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2022. – Vol. 156, № 1. – P. 64-70.

76. Changes in vaginal Ureaplasma and Lactobacillus due to antibiotic regimen for premature rupture of membranes / H. Kawaguchi, Y. Nakura, R. Yamamoto [et al.] // PLOS ONE. – 2025. – Vol. 20, № 2. – P. e0306958.

77. Changes of uterocervical angle and cervical length in early and mid-pregnancy and their value in predicting spontaneous preterm birth / M. Zhang, S. Li, C. Tian [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1304513.

78. Clinical management factors influencing gestational age prolongation and neonatal outcomes in second-trimester patients with cervical insufficiency: a retrospective study / X. Lin, Y. Feng, B. Zhang, A. Chen // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1335.

79. Cobo, T. Risk factors for spontaneous preterm delivery / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 17-23.

80. Crowdsourcing assessment of maternal blood multi-omics for predicting gestational age and preterm birth / A. L. Tarca, B. Á. Pataki, R. Romero [et al.] // Cell Reports Medicine. – 2021. – Vol. 2, № 6. – P. 100323.

81. Cytological and Bacteriological Assessment of the Cervix in Cases Having Nabothian Cysts / N. Ibrahim, T. Assar, A. Negm [et al.] // Benha Medical Journal. – 2024. – Vol. 47, № 2. – P. 127-129.

82. Developmental trajectories of late preterm infants and predictors of academic performance / P. E. Shah, J. Poehlmann, H. M. Weeks [et al.] // Pediatric Research. – 2024. – Vol. 95, № 3. – P. 684-691.

83. Differences in clinical practice regarding screening and treatment of infections associated with spontaneous preterm birth: An international survey / D. E. Werter, I. Dehaene, L. Gurney [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. 266. – P. 83-88.

84. Differential Predictability of Preterm Birth Types: Strong Signals for

Indicated Cases versus Limited Success in Spontaneous Preterm Birth / Y. C. Lin, A. Clark-Sevilla, M. A. Loodaricheh [et al.] // medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences. – 2025. – P. 2025.07.09.25329712.

85. Do we need to reconsider our antibiotic regimen for preterm premature rupture of membranes? Pathogens and perinatal outcome in PPRM / L. Schuler, M. Hodel, M. Stocker [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1238.

86. Does antenatal corticosteroid therapy improve neonatal outcomes in late preterm birth? / N. Ustun, M. Hocaoğlu, A. Turgut [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 35, № 25. – P. 9105-9111.

87. Does vaginal bacterial colonization contribute to preterm birth in women with asymptomatic shortened cervix? / J. Steetskamp, M. Zander, V. Laufs [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2024. – Vol. 310, № 1. – P. 121-127.

88. Evolving cervical imaging technologies to predict preterm birth / S. Pizzella, N. El Helou, J. Chubiz [et al.] // Seminars in Immunopathology. – 2020. – Vol. 42, № 4. – P. 385-396.

89. Fatkullina, L. S. Risk factors and the possibility of predicting late premature birth / L. S. Fatkullina, I. F. Fatkullin, S. A. Knyazev // Medical Herald of the South of Russia. – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. 25-32.

90. Félix, J. Cellular dynamics of cervical remodelling: insights from preterm and term labour / J. Félix, A. Matias, C. Bartosch // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2025. – Vol. 311, № 6. – P. 1553-1560.

91. Fetal Medicine Foundation [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fetalmedicine.org>.

92. First-trimester cervical length screening and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / S. Hantoushzadeh, N. Saedi, K. Jafarabady [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1018.

93. Genetic and Environmental Determinants of Spontaneous Preterm Birth: Focus on Progesterone Receptor Gene Variants / M. Kadivnik, K. Kralik, S. Šijanović,

J. Wagner // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 21. – P. 10659.

94. Genome and transcriptome profiling of spontaneous preterm birth phenotypes / J. K. Gupta, A. Care, L. Goodfellow [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1003.

95. Global, regional, and national burden of preterm birth, 1990–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021 / X. Liang, Y. Lyu, J. Li [et al.] // eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 76. – P. 102840.

96. Global, regional, and national time trends in disability-adjusted life years for neonatal preterm birth, from 1992 to 2021: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease study 2021 / Y. Wu, J. Zuo, C. Liu [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2025. – Vol. 13. – P. 1618151.

97. Hu, R. Changing Trends of Adverse Pregnancy Outcomes With Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index: A Join-Point Analysis / R. Hu, H. Yin, X. Li // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 872490.

98. Human placental proteomics and exon variant studies link AAT/SERPINA1 with spontaneous preterm birth / H. Tiensuu, A. M. Haapalainen, P. Tissarinen [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 141.

99. Hussain Al-Kinani, M. J. Histological manifestations of the Cervix with Chronic Cystic Cervicitis and Nabothian Cyst: Case Report / M. J. Hussain Al-Kinani // Journal of Wasit for Science and Medicine. – 2024. – Vol. 17, № 2. – P. 1-8.

100. Ibrahim Abd El-Kader, A. Risk Factors and Quality of Life for the Egyptian Multiparous Women Presented with Cervical Nabothian Cysts. / A. Ibrahim Abd El-Kader, M. Dehghan, F. Ibrahim Sebiey // Journal of Nursing Science Benha University. – 2025. – Vol. 6, № 1. – P. 50-63.

101. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study / L. Meng, S. Öberg, A. Sandström [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 348.

102. Interobserver agreement in CTG interpretation using the 2015 FIGO guidelines for intrapartum fetal monitoring / M. Rei, S. Tavares, P. Pinto [et al.] //

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 205. – P. 27-31.

103. Kahraman, F. U. Clinical Features of Late-preterm vs. Term Newborns: A Case-control Study / F. U. Kahraman, H. F. Ovalı, Z. A. Say // Kafkas Journal of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 8-14.

104. Kair, L. R. Hospital Readmission Among Late Preterm Infants: New Insights and Remaining Questions / L. R. Kair, N. K. Goyal // Hospital Pediatrics. – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. e273-e274.

105. Khandre, V. Preterm Birth: An Overview / V. Khandre, J. Potdar, A. Keerti // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e33006.

106. Large nabothian cyst with chronic pelvic pain: case report and literature review / H. K. Kim, S. H. Park, C. J. Kim [et al.] // Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 1.

107. Lehr, R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates / R. Lehr // Statistics in Medicine. – 1992. – Vol. 11, № 8. – P. 1099-1102.

108. Likelihood of Preterm Birth in Patients After Antenatal Corticosteroid Administration in Relation to Diagnosis and Confounding Risk Factors: A Retrospective Cohort Study / J. Pauluschke-Fröhlich, R. Berger, H. Abele [et al.] // Healthcare. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 87.

109. Long-term health outcomes of preterm birth: a narrative review / F. Gette, S. Aziz Ali, M. S. P. Ho [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2025. – Vol. 13. – P. 1565897.

110. López-Corbeto, E. First data of Chlamydia trachomatis and other STI prevalence and co-infections in pregnant women under 25 years in Catalonia / E. López-Corbeto, V. González, J. Casabona // Medicina Clínica (English Edition). – 2021. – Vol. 156, № 1. – P. 33-34.

111. Lower genital tract infections in preterm premature rupture of membranes and preterm labor: a case-control study from Vietnam / Q. H. V. Nguyen, H. N. Le, V. A. Ton Nu [et al.] // The Journal of Infection in Developing Countries. – 2021. – Vol. 15, № 06. – P. 805-811.

112. Management of respiratory distress in moderate and late preterm infants:

clinical trajectories in the Neobs study / I. Guellec, T. Debillon, C. Flamant [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 182, № 12. – P. 5661-5672.

113. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to Clinical Implications / G. Daskalakis, A. Psarris, A. Koutras [et al.] // *Children*. – 2023. – Vol. 10, № 5. – P. 907.

114. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831 // *Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 138, № 1. – P. e35-e39.

115. MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth / E. E. Winger, J. L. Reed, X. Ji [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0236805.

116. Mid-trimester prediction of spontaneous preterm birth with automated cervical quantitative ultrasound texture analysis and cervical length: a prospective study / X. P. Burgos-Artizzu, N. Baños, D. Coronado-Gutiérrez [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 7469.

117. Multi-component prime-boost *Chlamydia trachomatis* vaccination regimes induce antibody and T cell responses and accelerate clearance of infection in a non-human primate model / E. Lorenzen, V. Contreras, A. W. Olsen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1057375.

118. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis / E. O. Ohuma, A.-B. Moller, E. Bradley [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402, № 10409. – P. 1261-1271.

119. Neonatal Hypoglycemia following Late Preterm Antenatal Corticosteroid Administration in Individuals with Diabetes in Pregnancy / N. Raj-Derouin, J. M. Perino, S. Fisher [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2023. – Vol. 41, № S 01. – P. e2927-e2933.

120. Neonatal Outcome After Expectant Management of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) Between 34+0 and 36+6 Weeks of Gestation: A Single-Center Cohort Study / A. Welp, S. Christesen, J. L. Scharf [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 9. – P. e92985.

121. Neurodevelopmental Outcomes After Late Preterm Antenatal Corticosteroids: The ALPS Follow-Up Study / C. Gyamfi-Bannerman, R. G. Clifton, A. T. N. Tita [et al.] // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331, № 19. – P. 1629-1637.
122. Neurological Outcomes in Late Preterm Infants: An Updated Review of Recent Research and Clinical Insights / A. I. Necula, R. Stoiciu, R. Radulescu Botica [et al.] // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15, № 12. – P. 1514.
123. Neuroprotective therapies in the NICU in preterm infants: present and future (Neonatal Neurocritical Care Series) / E. J. Molloy, M. El-Dib, J. Soul [et al.] // *Pediatric Research*. – 2024. – Vol. 95, № 5. – P. 1224-1236.
124. Nguyen, T. Uterocervical angle and cervical length measurements for spontaneous preterm birth prediction in low-risk singleton pregnant women: a prospective cohort study / T. Nguyen, T. Vu, H. Nguyen // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2024. – Vol. 310, № 3. – P. 1611-1619.
125. Outcome of late preterm newborns in Upper Egypt / A. Algameel, M. Elhawary, S. Amin, M. Abd Elmenem // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. – 2020. – Vol. 68, № 1. – P. 11.
126. Park, M.-I. Reframing Cervical Insufficiency as a Dynamic Process in the Preterm Birth Continuum: From Fixed Disease to a Modifiable Condition / M.-I. Park // *Diagnostics*. – 2026. – T. 16, № 2. – C. 191.
127. Perinatal outcomes and predictors of neonatal mortality in preterm premature rupture of membranes: a tertiary center experience / R. T. Ağaoğlu, Ö. Öztürk, C. O. Ulusoy [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 585.
128. Pre-conception clinical risk factors differ between spontaneous and indicated preterm birth in a densely phenotyped EHR cohort / J. M. Costello, H. Takasuka, J. Roger [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 149.
129. Predicting Spontaneous Pre-term Birth Risk Is Improved When Quantitative Ultrasound Data Are Included With Historical Clinical Data / B. L. McFarlin, Y. Liu, M. Villegas-Downs [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2023. – Vol. 49, № 5. – P. 1145-1152.
130. Predicting spontaneous preterm birth with cervical length and fetal

fibronectin for symptomatic women of threatened preterm labor: A prospective study / J. Fung, P. Chaemsaitong, Y. Chen [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2025. – Vol. 104. – P. 2292-2299.

131. Prediction and prevention of preterm birth: Quality assessment and systematic review of clinical practice guidelines using the AGREE II framework / A. Ramachandran, K. Clottey, A. Gordon, J. Hyett // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2024. – Vol. 166. – P. 932-942.

132. Predictors of adverse short-term outcomes in late preterm infants / N. Mekic, A. Selimovic, A. Cosickic [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 298.

133. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy / S. V. Barinov, Y. I. Tirskaia, T. V. Kadsyna [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 11. – P. 2122-2127.

134. Quantification of intra-amniotic inflammation in late preterm prelabour rupture of membranes / M. Vajrychova, J. Stranik, R. Kupcik [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 14814.

135. Recommendations for the perinatal management and follow-up of moderate and late preterm infants / S. Martínez-Nadal, G. Ginovart Galiana, F. Morales Luengo [et al.] // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2025. – Vol. 102, № 2. – P. 503714.

136. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth / D. E. Beglov, N. V. Artymuk, O. N. Novikova [et al.] // *Fundamental and Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 7, № 4. – P. 8-17.

137. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies / S. J. Bowden, T. Doulgeraki, E. Bouras [et al.] // *BMC Medicine*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 274.

138. Risk factors for premature rupture of membranes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis / D. Lin, B. Hu, Y. Xiu [et al.] // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. e077727.

139. Role of IL-6, IL-10 and TNF α Gene Variants in Preterm Birth / M. Kadivnik, D. Plečko, K. Kralik [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 2429.
140. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study / P. Kuusela, B. Jacobsson, H. Hagberg [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2020. – Vol. 128, № 2. – P. 195-206.
141. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple feto-maternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways / M. S. Vidal, R. C. V. Lintao, M. E. L. Severino [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1015622.
142. Stock, S. J. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74 / S. J. Stock, A. J. Thomson, S. Papworth // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2022. – Vol. 129, № 8. – P. e35-e60.
143. Taheri, M. The Association Between Human Papillomavirus Infection and Preterm Labor: A Literature Mini-review / M. Taheri // *Fertility, Gynecology and Andrology*. – 2022. – Vol. 2, № 1. – P. e129015.
144. Tantengco, O. A. G. Breaking Down the Barrier: The Role of Cervical Infection and Inflammation in Preterm Birth / O. A. G. Tantengco, R. Menon // *Frontiers in Global Women's Health*. – 2022. – Vol. 2. – P. 777643.
145. Tersigni, C. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: insights into pathogenic mechanisms / C. Tersigni, C. Neri, S. D'Ippolito // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35, № 16. – P. 3216-3221.
146. The bacteriological assessment of urine in patients with premature rupture of membranes / K. Tanshen, P. Goshwami, S. Tribedi, S. Haider // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 3226-3231.
147. The combined use of cervical ultrasound and deep learning improves the detection of patients at risk for spontaneous preterm delivery / E. P. F. Sejer, P. Pegios, M. Lin [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2026. – Vol. 234,

№ 1. – P. 172-194.

148. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal–fetal homeostasis / N. Gomez-Lopez, J. Galaz, D. Miller [et al.] // *Reproduction*. – 2022. – Vol. 164, № 2. – P. R11-R45.

149. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis / H. Li, Z. Hu, Y. Fan, Y. Hao // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 345.

150. The intersection of cervicovaginal microbiota and cervical length in predicting adverse perinatal outcomes at preterm birth risk / G. Okutucu, A. Tanaçan, N. Bayraktar [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1011.

151. The Outcome of Pregnancy Among Tobacco Users in Tertiary Care Hospital of Chhattisgarh Province of India / T. Nagaria, N. Singh, H. Punshi [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e32877.

152. The risk of preterm birth in women with uterine fibroids: A systematic review and meta-analysis / A. J. E. M. C. Landman, E. E. Don, G. Vissers [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 6. – P. e0269478.

153. The vaginal microbiota composition influences cervicovaginal and systemic inflammation induced by *Chlamydia trachomatis* infection / C. Adapen, L. Réot, N. Nunez [et al.]. – 2025. – In Press. – P. 1-36.

154. Third-trimester cervical length assessment for the prediction of spontaneous late preterm birth / I. Tsakiridis, T. Dagklis, A. Sotiriadis [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 2201368.

155. Universal cervical length screening and risk of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis / K. Hessami, E. D’Alberti, D. Mascio, V. Berghella // *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. – 2024. – Vol. 101343. – P. 101343.

156. Updated WHO recommendations on antenatal corticosteroids and tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes / J. P. Vogel, J. Ramson, G. L. Darmstadt [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. e1707-e1708.

157. Ureaplasma and Prevotella colonization with Lactobacillus abundance during pregnancy facilitates term birth / S. Park, Y. A. You, Y. H. Kim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 10148.

158. Uterine fibroids and risk of preterm birth by clinical subtypes: a prospective cohort study / A. C. Sundermann, T. D. Aldridge, K. E. Hartmann [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 560.

159. Vaginal Microbial Colonization after Antibiotic Treatment in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes: An Observational Cohort Study / F. Mikula, M. Wimmer, A. Farr [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 23. – P. 7249.

160. Variation in risk factors and timing of birth for different types of preterm birth: A historical cohort study / V. El-Achi, J. Elhindi, S. Melov [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2025. – Vol. 104, № 11. – P. 2135-2145.

161. Wang, M. Management of pregnant women with endocervical and decidual polyps: a systematic review and meta-analysis / M. Wang, M. Ye, N. Shen // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2025. – Vol. 312, № 2. – P. 375-384.

162. Wu, Q. Predictive values of cervix length measurement based on transvaginal ultrasonography / Q. Wu, R. Zang, Y. Zhang // *Technology and Health Care*. – 2024. – Vol. 32, № 6. – P. 3815-3827.

163. XGBoost-based analysis of maternal and biochemical factors associated with spontaneous preterm birth: a retrospective cohort study / Y. Gao, X. Huang, C. Tan [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2025. – Vol. 25. – P. 08414-1.

164. Znamenska, T. Late premature infants – an underestimated high-risk group in neonatology / T. Znamenska, O. Vorobiova, D. Dobryansky // *Neonatology surgery and perinatal medicine*. – 2025. – Vol. 15, № 2 (56). – P. 5-14.