

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Беглов Дмитрий Евгеньевич

ПРЕДИКЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
У ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Новикова Оксана Николаевна

Кемерово — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...	15
1.1 Понятие истмико-цервикальной недостаточности	15
1.2 Эпидемиология и факторы риска истмико-цервикальной недостаточности	16
1.3 Эндокринные химические дизрапторы (гормоноподобные ксенобиотики), риск истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов	20
1.4 Бензо[а]пирен: основные источники, механизм действия, воздействия на организм	26
1.5 Профилактика спонтанных преждевременных родов при истмико- цервикальной недостаточности	29
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, БАЗА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Краткая характеристика Кемеровской области – Кузбасса и организация в субъекте цервикального скрининга	42
2.2 Дизайн и объемы исследования	44
2.3 Методы клинических, параклинических, лабораторных исследований	53
2.4 Методы статистической обработки результатов исследования	57
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	60
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью I–II группы.....	60
3.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью III группы.....	67
3.3 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью IV–VI группы	72

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ, ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	78
4.1 Распространенность истмико-цервикальной недостаточности и клинико-анамнестические факторы риска преждевременных родов в крупном промышленном регионе (на примере Кемеровской области)	78
4.2 Содержание эстрадиола, прогестерона, иммуноглобулинов классов А и G к бензо[а]пирену и половым стероидам у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью	83
4.3 Содержание иммуноглобулинов к половым стероидам и бензо[а]пирену в сыворотке крови у беременных женщин в зависимости от срока преждевременных родов и факта активного или пассивного курения	87
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ	98
5.1 Компьютерная программа прогнозирования преждевременных родов и обоснование алгоритма прогнозирования и профилактики преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности	98
5.2. Оценка эффективности алгоритма прогнозирования и профилактики преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности	103
5.2.1 Результаты применения разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности»	103
5.2.2 Эффективность применения вагинального прогестерона в сочетании с акушерским куполообразным pessarium или серкляжем у беременных высокого риска преждевременных родов	106
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	113

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
Выводы	122
Практические рекомендации	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) продолжают оставаться важной общепризнанной и нерешенной проблемой, являясь наиболее значимой причиной младенческой заболеваемости и смертности, обуславливая более двух третей случаев перинатальных потерь [12, 72]. За последние несколько десятилетий с развитием перинатальной помощи и современных технологий выживаемость недоношенных новорожденных значительно увеличилась, однако распространенность неблагоприятных исходов со стороны здоровья и развития нервной системы у детей, родившихся в сроке менее 32 недель беременности продолжает оставаться высокой [2, 30].

Частота ПР в мире, несмотря на все научные достижения, в последние семь десятилетий продолжает оставаться неизменной и составляет в среднем 9,5% [72, 90]. В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году отмечено рождение в мире 14,8 миллионов недоношенных детей со средним уровнем ПР – 10,6% [30]. Этот показатель во многом определяется социальным уровнем населения, закономерно выше в низкоресурсных странах и возрастает при наличии в стране расизма и дискриминации [104]. Распространенность ПР в Российской Федерации (РФ) остается также стабильной на протяжении последних 10 лет и составляет около 6,0% общего числа родов [20].

Проблеме ПР в РФ в настоящее время уделяется особое внимание, учитывая ее вклад в младенческую заболеваемость и смертность, а также амбициозные задачи, стоящие перед акушерско-гинекологической и неонатальными службами страны. В соответствии с единым планом по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года Согласно Указу Президента Российской Федерации В.В. Путина от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» значение показателя младенческой смертности к 2030 году должно достигнуть значения менее 3,9 случаев на 1000

живорожденных детей (%). Имеющиеся вызовы диктуют необходимость активизировать научные изыскания в данном направлении.

Степень разработанности темы. Проблеме ПР в последние годы посвящено большое количество исследований [12, 14, 23, 30, 45, 150, 153]. Установлено, что ПР характеризуются многофакторностью и полиэтиологичностью [10, 19, 21, 69, 150, 153], а основными предикторами ПР являются истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и наличие ПР или позднего выкидыша в анамнезе [8, 13, 16, 19, 96, 125, 149].

Распространенность ИЦН в популяции беременных женщин, составляет около 0,5–1,0%, и, по-видимому, во многом зависит от региональных и социальных характеристик, а также используемых критериев оценки [15, 46, 139]. Однако качественных эпидемиологических исследований, посвященных этому вопросу, в РФ до настоящего времени, не проводилось. Считается, что ИЦН является причиной около 15,0% прерываний беременности в сроках от 16 до 28 недель, а запоздалая ее диагностика и задержка раннего своевременного лечения обусловлены бессимптомным началом заболевания и отсутствием патогномичных симптомов заболевания на этапе планирования беременности [4, 50, 72, 122].

Значительное количество исследований показало влияние на риск реализации ПР, помимо укорочения шейки матки, многих других факторов, таких, как социальные, генетические, иммунологические и инфекционные факторы, многоплодие, возраст женщины, высокий и низкий индекс массы тела (ИМТ), тяжелый физический труд, курение, гормональные нарушения, воздействие низких и высоких температур и др. [32, 35, 83, 96, 97, 102, 103, 104, 136]. При этом роль ведущего механизма в процессе прерывания беременности отводится недостаточной способности замыкательной функции шейки матки в результате различных причин, начиная от анатомической неполноценности структуры шейки матки [19], заканчивая гормональной недостаточностью [67].

Проводился поиск биохимических маркеров для включения в систему прогнозирования ПР [18], показана достаточно высокая информативность

использования фетального фибронектина [150], ассоциированного с беременностью белка-А плазмы (РАРР-А), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), альфа-фетопротеина (АФП), микроРНК периферической материнской крови [88].

Неоднократные попытки разработать комплексную компьютерную программу прогнозирования ПР, которая включала бы дополнительные критерии и обладала высокой прогностической ценностью, в том числе, с применением многомерных моделей, моделей машинного обучения (искусственных нейронных сетей) до настоящего времени не увенчались успехом [24, 26, 133]. Модели, которые демонстрировали достаточную прогностическую ценность, были, как правило плохо воспроизводимы [24].

В последние годы в связи с глобальным ухудшением экологической ситуации, началось активное изучение воздействия таких антропогенных факторов, как эндокринные химические дизрапторы (ЭХД), на состояние репродуктивной системы, как у женщин, так и у мужчин. ЭХД – химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы. Доказано влияние многих из них на риск возникновения онкологических заболеваний репродуктивных органов [162], эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников (СПЯ), бесплодия, акушерских осложнений [77, 145, 146]. Показана взаимосвязь увеличения риска ПР с воздействием таких ЭХД, как бисфенол А, фталаты, диэтилстилбестрол, полибромдифениловые эфиры, парабены, тяжелые металлы, бензо[а]пирен [34, 40, 64, 105].

Представляется, что наиболее перспективным является изучение влияния полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) бензо[а]пирена (BaP) на риск ПР, поскольку это вещество наиболее распространено и используется в качестве индикатора загрязненности внешней среды [42]. В настоящее время доказана взаимосвязь BaP с риском развития рака молочной железы (РМЖ) [121], рака яичника (РЯ) [86], эндометриоза [146, 155], невынашивания беременности [63], задержкой роста плода (ЗРП) [130], преждевременным разрывом плодных оболочек [3].

При диагностике несостоятельности шейечно-перешеечного отдела матки во время беременности существуют противоречивые мнения в отношении выбора оптимального лечебного вмешательства. К основным стратегиям профилактики ПР у пациенток с ИЦН в настоящее время относят применение препаратов прогестерона, серкляж и использование акушерского разгрузочного pessaria [5, 27, 46, 163]. Доказаны преимущества применения серкляжа [60, 112, 134, 135, 163] и вагинального прогестерона [159, 160] у пациенток с ИЦН в снижении частоты ПР, однако имеются противоречивые данные относительно использования разгрузочных акушерских pessaries. Ряд авторов показали преимущества pessaries [126, 140, 151], другие авторы указывают на недостаточную эффективность данной интервенции [61, 62, 82, 117] и, даже на риск увеличения младенческой смертности [50]. Причины этих контраверсий, вероятно, обусловлены различными методиками серкляжа и различными типами устройствам, которые применялись авторами, а также включением в исследование пациенток с разными причинами ИЦН и дополнительным использованием вагинального прогестерона [87]. При этом, в настоящее время установлено, что комбинированное использование вагинального прогестерона и серкляжем или акушерского pessaria имеет преимущества по сравнению с применением только серкляжа или pessaria [55, 116].

Таким образом, проблема прогнозирования ПР и выбора оптимальной стратегии коррекции ИЦН до настоящего времени не решена. Является перспективным продолжение поиска дополнительных к цервикометрии предикторов ПР для разработки более комплексного цифровизированного подхода к их прогнозированию с целью персонализированного проведения профилактических мероприятий. Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированного применения вагинального прогестерона и/или pessaria у пациенток, стратифицированных в группу высокого риска, позволит выявить оптимальную стратегию в этой группе и улучшить перинатальные исходы.

Цель исследования: улучшить исходы беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости истмико-цервикальной недостаточности у беременных крупного промышленного региона (на примере Кемеровской области - Кузбасса).
2. Выявить факторы риска спонтанных преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью в различные сроки беременности.
3. Исследовать уровни эстрадиола, прогестерона, антител к стероидным гормонам (прогестерону, эстрадиолу) и бензо[а]пирену у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и определить их содержание у активно и пассивно курящих беременных женщин.
4. Установить иммунологические предикторы риска преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью для разработки компьютерной программы прогнозирования преждевременных родов.
5. Разработать и оценить эффективность алгоритма профилактики преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, основанного на определении индивидуального риска.

Научная новизна исследования. Расширены представления о патогенезе, факторах риска и механизме неблагоприятного воздействия ряда экологических и поведенческих факторов (курения и ЭХД бензо[а]пирена) на инициацию ПР у беременных с ИЦН.

Впервые продемонстрировано, что беременных с ИЦН отличают более низкие уровни прогестерона в сыворотке крови при более высоких уровнях иммуноглобулинов классов А и G к E2 и BaP, а также иммуноглобулина класса G к прогестерону. Установлена прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнями антител иммуноглобулинов классов А и G к E2, прогестерону и BaP. Доказано, что с увеличением уровней этих антител срок ПР снижается.

Впервые показано, что активно курящие беременные с ИЦН имеют достоверно более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к E2 и BaP и

более высокие показатели иммуноглобулина класса G к прогестерону, а пассивно курящие - только иммуноглобулинов класса G к E2, прогестерону и ВаР.

Впервые установлено, что предикторами ПР у пациенток с ИЦН являются не только активное, но и пассивное курение, а также уровни антител иммуноглобулина А к прогестерону > 2 у.е. ($p = 0,0003$) и антител иммуноглобулина G к ВаР > 9 у.е. ($p < 0,0001$).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическое значение работы складывается из определения эпидемиологических, клинических, анамнестических и иммунологических особенностей беременных женщин с ИЦН. Дополнены сведения о частоте встречаемости ИЦН в регионе Кузбасса.

Установлены дополнительные факторы риска ПР у пациенток изучаемой когорты. С использованием бинарной логистической регрессии из 129 факторов отобраны четыре предиктора, совокупность которых определяет высокий риск ПР: уровни иммуноглобулина А к прогестерону, иммуноглобулина G к ВаР, длина шейки матки менее 25 мм и активное курение. На основании полученных данных разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», тестирование которой (на независимой выборке) показало чувствительность 80,0%, специфичность – 91,0% в определении группы высокого риска ПР.

Разработан и с 2023 года используется работе женских консультаций Кемеровской области – Кузбасса алгоритм профилактики ПР, основанный на определении индивидуального риска. Оценка эффективности алгоритма на независимой выборке показала его высокую эффективность в профилактике ПР ($p < 0,001$), ранних ($p = 0,01$) и экстремально ранних ПР ($p = 0,023$), снижении частоты внутрижелудочковых кровоизлияний ($p < 0,001$), гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных ($p = 0,002$), их потребности в ИВЛ ($p = 0,04$), а также младенческой смертности ($p < 0,001$) по сравнению с отсутствием лечения.

Методология и методы исследования. Для успешного выполнения поставленных цели и задач на первом этапе было проведено одномоментное

поперечное исследование 11500 беременных женщин, обследованных по программе II ультразвукового скрининга в сроке 18^{+0} – 20^{+6} недель беременности с целью определения распространенности ИЦН в крупном промышленном городе. Критериями диагностики ИЦН явились ультразвуковые признаки укорочения замкнутой части шейки матки менее 25 мм или расширение цервикального канала на всем протяжении 10 мм и более. На этом этапе из исследования исключены женщины с многоплодием и отказавшиеся от участия в исследовании ($n = 1894$). У оставшихся 9606 женщин дана медико-социальная характеристика, изучены особенности течения беременности и родов у женщин с ИЦН и проведена оценка медико-социальных факторов риска развития ПР в крупном промышленном городе.

На втором этапе проведено ретроспективное исследование «случай–контроль» ($n = 350$), где были оценены факторы риска развития ИЦН и определены клиничко-анамнестические и иммунологические особенности женщин с укорочением шейки матки 25 мм и менее по результатам второго ультразвукового скрининга. Из исследования исключены 8864 женщин, отказавшиеся от дополнительных обследований и участия в исследовании и 392 женщины, у которых отсутствовала информация о родоразрешении.

На третьем этапе проведено проспективное когортное исследование, где с использованием метода бинарной логистической регрессии на основании полученных данных разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», оценка которой в дальнейшем проведена на независимой выборке ($n = 786$).

На четвертом этапе в проспективное когортное исследование включено 250 пациенток в сроке 18^{+0} – 20^{+6} недель беременности, отобранных в группу высокого риска в результате применения разработанной компьютерной программы. Проведена оценка эффективности комбинированного подхода к коррекции ИЦН с применением вагинального Рg и pessaria ($n = 100$), вагинального Рg и серкляжа ($n = 100$) по сравнению с отсутствием вмешательства ($n = 50$).

Определены первичные исходы (общая частота спонтанных ПР, частота спонтанных ПР в сроках $22^{+0}-27^{+6}$ недель, $28^{+0}-31^{+6}$ недель, $32^{+0}-33^{+6}$ недель, $34^{+0}-36^{+6}$ недель) и вторичные исходы (доля новорожденных, потребовавших ИВЛ; частота внутрижелудочковых кровоизлияний, количество койко-дней пребывания в стационаре, доля новорожденных, потребовавших перевода на второй этап выхаживания).

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимым фактором риска экстремально ранних спонтанных преждевременных родов является укорочение шейки матки 25 мм и менее в $18^{+0}-20^{+6}$ недель беременности, которое регистрируется у 5,0% беременных. При ретроспективной оценке истмико-цервикальная недостаточность в этом сроке диагностируется у 1,0% женщин с состоявшимися преждевременными родами, что позволяет считать цервикометрию недостаточной для выделения группы риска. Длина шейки матки менее 25 мм в оценке риска преждевременных родов имеет чувствительность 96,9%, специфичность – 43,2% ($AUC = 0,699$, $p < 0,0001$).

2. Риск преждевременных родов возрастает с увеличением уровней антител Ig классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. Наличие в сыворотке крови уровней Ig класса А к прогестерону более 2 у.е. ($AUC - 0,649$; $p = 0,0003$; чувствительность – 47,2%, специфичность – 80,9%) и Ig класса G к бензо[а]пирену более 9 у.е. ($AUC - 0,785$; $p < 0,0001$; чувствительность – 73,6%, специфичность – 77,0%) следует считать предикторами риска преждевременных родов.

3. Компьютерная программа «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», разработанная с применением бинарной логистической регрессии и включающая оценку уровней Ig класса А к прогестерону, Ig класса G к бензо[а]пирену, оценку длины шейки матки в $18^{+0}-20^{+6}$ неделю беременности и факта активного и/или пассивного курения, высоко информативна и имеет процент корректной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития преждевременных родов) – 80,0%.

4. Алгоритм профилактики преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, включающий стратификацию риска и превентивные меры у пациенток высокого риска с назначением вагинального прогестерона и разгрузочного куполообразного акушерского pessaria или серкляжа, позволяет снизить частоту преждевременных родов в 3 раза ($p < 0,001$), внутрижелудочковых кровоизлияний в 2,4 – 5,1 раза ($p < 0,001$), гипоксически-ишемического поражения головного мозга новорожденного в 2,3 раза ($p = 0,002$), потребность в ИВЛ 2,5 – 2,8 раза ($p = 0,04$), раннюю младенческую смертность – в 5 раз ($p < 0,001$).

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения работы доложены на Европейском конгрессе перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018), научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с всероссийским участием «Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии» (Чита, 2019), II ECPM Congress / II Всемирном конгрессе по медицине матери, плода и новорожденного / (Лондон, 2019), 4th WCRPL / IV Всемирном конгрессе по невынашиванию беременности / (Иерусалим, 2019), MEFS / заседании ближневосточного общества плодородия / (Каир, 2019), IV Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2019), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), Европейском конгрессе по гинекологии и акушерству (Париж, 2020), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Декабрьские чтения по акушерству и гинекологии» (Кемерово, 2020), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Решетовские чтения (памяти учителей)» (Кемерово, 2021), XXVI Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2022), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Авиценна» (Новосибирск, 2022).

По результатам проведенного исследования разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», которая используется в работе женских консультаций Кемеровской области с 2023 года, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, на сертификационных циклах усовершенствования врачей по акушерству и гинекологии в ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России в преподавании тем «Преждевременные роды» и «Истмико-цервикальная недостаточность».

Основные разделы диссертационной работы и ее результаты отражены в 14 печатных работах, из них два в материалах зарубежной печати, три – в изданиях Scopus, 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, отнесенных к категории K1, и одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613012).

Автор самостоятельно провел анализ литературы, подобрал пациентов, включенных в исследование, выполнил комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных и параклинических данных и интерпретацию результатов. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка материалов диссертации к публикации выполнены автором самостоятельно.

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель содержит 164 источника, среди них 21 отечественный и 143 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 30 рисунками.

ГЛАВА 1. ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Понятие истмико-цервикальной недостаточности

Российским обществом акушеров гинекологов (2021) ИЦН определена как укорочение длины шейки матки ≤ 25 мм и/или дилатация цервикального канала ≥ 10 мм (на всем протяжении) ранее 37 недель беременности без клинической картины угрожающего выкидыша/ ПР [4].

Определение данного состояния несколько различается по представлениям различных авторов и профессиональных медицинских сообществ. В англоязычной литературе чаще используется термин «цервикальная недостаточность» (ЦН) [27, 89].

Так, Lee SU и соавт. (2023), описывает ЦН как расширение и укорочение шейки матки до 37-й недели беременности, что приводит к неспособности шейки матки сохранить беременность без признаков и симптомов сокращений матки, родов или того и другого [89].

Американским колледжем акушеров-гинекологов (ACOG) ЦН определяется как неспособность шейки матки сохранять беременность во втором триместре при отсутствии сокращений матки [27].

Канадский колледж акушеров-гинекологов (COGC) определяет ЦН как синдром, который характеризуется повторяющимися спонтанными ПР и/или самопроизвольными абортами во втором триместре беременности [46].

По мнению Британского Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG), ЦН – это неточный клинический диагноз, который часто ставят женщинам с таким анамнезом, когда предполагается, что шейка матки «слабая» и не может оставаться замкнутой во время беременности. Состоятельность шейки матки, скорее всего, представляет собой не дихотомическую переменную, а континуум, на который влияют факторы, связанные не только с внутренней структурой шейки матки, но

также с процессами, вызывающими преждевременное сглаживание и расширение [134].

Диагноз ИЦН обычно возможен в трех различных клинических ситуациях: у женщин с внезапным появлением признаков ИЦН; у женщин с наличием в анамнезе потерь во втором триместре беременности (на основании анамнеза); у женщин с результатами эндовагинального УЗИ, соответствующими признакам ИЦН (ультразвуковая диагностика) [139].

В настоящее время установлено, что ИЦН является ведущим фактором экстремально ранних ПР, наряду с многоплодной беременностью [30]. Vidal M.S.Jr. и соавт. (2022), продемонстрировали роль заболеваний шейки матки, в том числе ИЦН, в патогенезе ПР [137].

В связи с вышеизложенным, своевременное прогнозирование и профилактика этого осложнения занимает значимое место в вопросе снижения младенческой заболеваемости и смертности.

1.2 Эпидемиология и факторы риска истмико-цервикальной недостаточности

Эпидемиологические исследования показывают, что приблизительная частота возникновения ИЦН при беременности составляет от 0,5% до 1,0% в общей акушерской популяции и у 8,0% женщин, имевших в анамнезе выкидыши во втором триместре беременности или ПР. Сообщалось о значительных различиях в частоте ИЦН, что, вероятно, связано с реальными биологическими различиями среди различных популяций; критериями, используемыми для установления диагноза, и предвзятостью врачей общей практики и специализированных центров [46, 139].

Например, известно, что СПЯ и ИЦН обладают коморбидностью и, соответственно, частота ИЦН выше, как в группе женщин с СПЯ, так и в популяции женщин с более высокой распространенностью СПЯ, что было продемонстрировано на популяции китайских женщин [101].

В РФ масштабных эпидемиологических исследований, посвященных вопросам ИЦН, не проводилось, однако Воронцовой М.С. и соавт. (2019)

установлено, что ИЦН в структуре причин укорочения шейки матки при беременности составляет 14,3% [1].

В настоящее время проведено большое количество исследований для оценки факторов, которые увеличивают потенциальный риск спонтанных ПР. Эти факторы риска можно классифицировать как демографические, акушерские, гинекологические и факторы, связанные с текущей беременностью [84].

Демографические факторы риска включают возраст матери, этническую принадлежность, курение и употребление наркотиков, стресс и другие социальные факторы. К акушерским и гинекологическим факторам риска относят интервал между беременностями менее 6 и 12 месяцев, предшествующие ПР, состояния матки, шейки матки и плаценты (короткая длина шейки матки, аномалии развития матки, отслойка плаценты и предлежание плаценты). Текущими факторами риска, связанными с беременностью, являются маточное кровотечение, пороки развития плода (пороки развития плода, как правило, связаны с более высоким риском), многоплодная беременность, материнские и внутриамниотические инфекции (инфекционные состояния, такие как бактериальный вагиноз, пиелонефрит и хориоамнионит, связаны с ПР) [84].

Некоторые другие переменные были изучены и включены в системы прогнозирования ПР: фетальный фибронектин, обнаруженный в цервикаловaginaльных секретах [24]; биомаркеры материнской сыворотки, такие как РАРР-А, ХГЧ и АФП; ультразвуковые маркеры [22]; микроРНК периферической материнской крови [88].

Общепризнано, что установление факторов риска для прогнозирования ПР и понимание взаимосвязи между определенными биомаркерами и ПР может помочь выявить пациенток группы риска, что позволит назначить им адекватную профилактику. Кроме того, изучение всех этих переменных, связанных с ПР, может дать соответствующую информацию о возможных причинах ПР и предоставить возможность изучить конкретные вмешательства [34, 75, 104, 110, 145].

С целью анализа факторов риска ПР проведена оценка информационных баз системы Cochrane, MEDLINE, PubMed, Keywords (слова для поиска): «preterm birth»

and «risk factors». Глубина поиска составила 5 лет (2020–2024 гг.). За указанный период отобрано 4763 публикации, из них 157 мета-анализов, из них полнотекстовых – 103. После анализа заголовков и абстрактов критериям отбора соответствовали 19 публикаций. Результат изучения мета-анализов ($n = 19$) за период 2020–2024 гг. о факторах риска ПР представлен в Таблице 1 (см. Приложение).

В настоящее время продолжаются активное изучение и систематизация факторов риска ПР. Доказано влияние социальных факторов (дискриминации, расизма, низкого уровня доходов) [104, 136], образа жизни (продолжение курения, продолжительный рабочий день, работа по сменам, вибрация) [32, 35, 59, 102], воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (озона, меди, высоких и низких температур, твердых мелких частиц) [33, 35, 38, 129], дефицита витаминов и микроэлементов (витамина Д, селена) [39, 107, 138], экстрагенитальных заболеваний (АФС, инфекции, метаболический синдром) [97, 103, 123, 125]. Кроме того, продолжается поиск генетических, геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных биомаркеров [37, 88, 106].

Доказано, что беременные женщины, выполняющие физически тяжелую работу, работающие сверхурочно или посменно, а также те, кто подвергается вибрации всего тела, имеют повышенный риск ПР [102].

Обзор, проведенный Gupta J.K. и соавт. (2022), продемонстрировал, что омические исследования ПР выявили биомаркеры, соответствующие ключевому фактору риска инфекции или воспаления, что позволяет предположить роль инфекции или компонентов иммунологического пути в инициации ПР. Это также подчеркивает необходимость мультиомных исследований для определения биомаркеров и путей, связанных с ПР, на основе взаимодействия между омными слоями [88].

Для развивающихся африканских стран характерны специфические факторы риска, такие, как, например, малярия, короткий интегративный интервал, низкий социальный уровень [96, 125].

Ferreira A и соавт. (2023) проведен систематический обзор разработанных до настоящего времени систем оценки риска для прогнозирования ПР, из 1226

исследований для анализа отобрано 56 публикаций из 20 стран на 5 разных континентах. Авторами с использованием различных методов проведен анализ факторов риска ПР. В целом, чувствительность варьировала от 4,2% до 92,0%, специфичность – от 41,5% до 99,3% [84]. Ранее в систематическом обзоре, в котором проводилась комплексная оценка факторов риска ПР, была также продемонстрирована несостоятельность комплексного подхода [133].

Yan С. и соавт (2023) провели систематический обзор 12 исследований с 12 моделями. Дискриминационная эффективность была зарегистрирована в 11 исследованиях с площадью под кривой (AUC) в диапазоне от 0,75 до 0,95, в семи моделях данный показатель был больше 0,85. Длина шейки матки являлась наиболее часто используемым предиктором спонтанных ПР. Однако несмотря на хорошую точность моделей спонтанных ПР у бессимптомных женщин с факторами риска, эти модели не получили широкого распространения в клинической практике, поскольку им недоставало воспроизводимости и прозрачности [26].

Таким образом, несмотря на технологическую и научную эволюцию с лучшим пониманием переменных, связанных с ПР и определением новых ультразвуковых параметров и биомаркеров, связанных с ПР, способность прогнозировать ПР на основе системной оценки риска в большинстве ситуаций остается неудовлетворительной. При этом длина шейки матки является наиболее часто используемым предиктором спонтанных ПР.

Патофизиология ИЦН до настоящего времени не до конца ясна, но считается, что она возникает вследствие структурного или функционального дефекта шейки матки. Факторы риска ИЦН включают любые предшествующие хирургические процедуры или травмы шейки матки, в том числе эксцизию шейки матки, конусную биопсию, разрывы шейки матки, а также повторные процедуры дилатации шейки матки и/или прерывания беременности. Другими возможными причинами ИЦН являются заболевания соединительной ткани у матери, врожденные мюллеровы аномалии или внутриутробное воздействие гормоноподобных ксенобиотиков, таких, например, как диэтилстильбестрол (ДЭС) [43].

1.3 Эндокринные химические дизрапторы (гормоноподобные ксенобиотики), риск истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов

ЭХД (endocrine disrupting chemicals — EDC), или гормоноподобные ксенобиотики, — это химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы. ЭХД определяются как экзогенные химические вещества или смеси химических веществ, которые влияют на любой аспект действия гормонов и вызывающие неблагоприятные последствия для здоровья интактного организма и/или его потомства в результате изменений эндокринной функции [64].

Одним из основных факторов риска, влияющих на неблагоприятные исходы беременности и родов, является гестационное воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Нарушения могут проявляться на материнском, эмбриональном/неонатальном и плацентарном уровнях. Факторы образа жизни, такие как диета и стресс, взаимодействуют с ЭХД, смягчая или усиливая их эффекты. В действии ЭХД участвуют такие биологически активные вещества, как медиаторы воспаления, окислительного стресса, гормональные и метаболомные изменения, микробиом и эпигенетические изменения [115].

В настоящее время раскрыты механизмы неблагоприятного воздействия многих ЭХД. Предполагается, что ЭХД могут действовать как агонисты или антагонисты стероидов, связываясь рецепторами половых стероидов. ЭХД могут также действовать посредством негеномных механизмов путем блокирования рецепторов, связанных с G-белком. Наконец, вмешательство в действие стероидов может способствовать возникновению воспаления посредством различных механизмов, включая неспособность ограничить выработку активных форм кислорода [79].

В последние годы растет обеспокоенность тем, что воздействие загрязнения окружающей среды может также увеличить риск развития ИЦН и ПР [75, 78]. Женщины, живущие вблизи дорог или в районах с высоким содержанием диоксида азота (NO_x), угарного газа (CO) и твердых частиц размером 2,5 мкм (PM_{2,5}; маркеры загрязнения воздуха), имеют значительно более высокие показатели ПР [164].

Значимым источником ЭХД является утилизация мусора, в частности сжигание пластмасс. Многие из них очень токсичны, обладают канцерогенным и нейротоксичным действиями, содержат ЭХД (фталаты, бисфенолы, пер- и полифторалкильные вещества (ПФАС), бромированные антипирены, фосфорорганические антипирены) [145].

В настоящее время доказано воздействие ЭХД на развитие многих гормонозависимых заболеваний репродуктивной системы женщины, таких, как, эндометриоз, аденомиоз, СПЯ, рак эндометрия, яичника, молочной железы [79].

Достаточно изучены следующие группы ЭХД, которые могут потенциально оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье: бисфенол А, фталаты, диоксины, пестициды, поллютанты, триклозан и парабены [57, 111].

Основные типы ЭХД, касающиеся развития беременности и источники воздействия представлены в Таблице 2 (см. Приложение) [152].

Воздействие на беременную женщину таких веществ, как ЭХД, подвергает оказывает неблагоприятное влияние не только мать, но и на ее плод, а также может оказывать потенциальное влияние и на последующие поколения. Химическое или токсическое воздействие на беременную женщину называется «воздействием нескольких поколений», которое пока является еще мало изученным [79, 111].

В систематическом обзоре, проведенном Seymore T.N. и соавт. (2022), включающем 35 статей суммировано воздействие фталатов на развитие и функционирование плаценты [119].

С целью проведения анализа возможности влияния ЭХД на риск развития ИЦН и ПР проведена оценка информационных баз системы Cochrane, MEDLINE, PubMed. Keywords (слова для поиска): «endocrine disrupting chemicals» and «cervical insufficiency», «endocrine disrupting chemicals» and «preterm birth». Глубина поиска составила 5 лет (2020–2024 гг.). Этот систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов) [147].

Блок-схема исследования представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 — Блок-схема исследования

В результаты проведенного исследования обнаружена 51 публикация, соответствующая критериям поиска. После проверки заголовков и аннотаций, удаления дубликатов отобрано 19 источников, соответствующих критериям отбора, из них, 3 мета-анализа, 11 проспективных когортных наблюдательных исследований, 2 ретроспективных исследования «случай-контроль».

Результаты анализа литературных данных по вопросам взаимосвязи воздействия ЭХД и риска реализации ПР представлены в Таблице 3 (см. Приложение).

Бисфенол А (БФА) является распространенным ЭХД и широко распространен в окружающей среде. В метаанализе, проведенном Namat A. et al. (2021), на основе объединения результатов 7 исследований, в которых измеряли уровень БФА в образцах мочи и крови, было обнаружено, что повышенный риск ПР связан с воздействием БФА (ОШ 1,35; 95% ДИ: 1,04 – 1,67) со средней степенью статистической достоверности [36].

В китайском наблюдательном когортном исследовании, проведенном Chen Y. (2021) на 847 женщинах показано, что воздействие БФА в 1-м триместре значительно увеличивает риск ПР (ОШ 1,98; 95% ДИ: 1,10 – 3,58) [34].

При этом популяционное проспективное когортное исследование, проведенное Sol C.M. (2021) в США на 1379 беременных женщинах, в котором определялось содержание бисфенола А, S и F продемонстрировало противоположные результаты - отсутствие взаимосвязи между уровнем бисфенолов и риском ПР [99].

Мета-анализ, проведенный Wu Y. и соавт. (2022), показал взаимосвязь воздействия тяжелых металлов (ОШ 1,23; 95% ДИ: 1,17–1,29) и фталатов (ОШ 1,31; 95% ДИ: 1,21–1,42) с повышенным риском ПР. В частности, установлено, что воздействие свинца, кадмия, хрома, меди и марганца на мать коррелирует с повышенным риском ПР [101].

Мета-анализ, проведенный Liu B. и соавт. (2024), включавший 101 исследование, показал взаимосвязь с увеличением риска ПР воздействия полифторалкильных веществ (ПФАВ) и фталатов (ПАЭ) [80].

Фталаты – это класс ЭХД, обнаруженных у 99–100% беременных женщин, протестированных в рамках Национального исследования питания и обследования здоровья США (NHANES). Это повсеместно встречающиеся химические вещества, содержащиеся в широко используемых пластмассах и загрязнителях при производстве продуктов питания [41].

В исследовании Sienas L. и соавт. (2022), включавшем 1408 женщин изучалась взаимосвязь уровней 14 метаболитов фталатов в сыворотке крови и риска ПР. Авторами была обнаружена взаимосвязь между концентрацией фталатов (моно- и-бутилфталат - МВР) и повышенным риском поздних ПР независимо от расы женщин [41].

В исследовании, проведенном Cathey A.L. и соавт. (2022), продемонстрирована взаимосвязь фталатов и риска ранних ПР. При этом показано, что при беременности плодом мужского пола имеется больший риск увеличения ПР при воздействии фталатов [105].

Бензофеноны (БФ) являются одними из ЭХД для человека и животных [142]. Эти соединения используются в средствах личной гигиены, косметике, солнцезащитных очках, пластиковой упаковке и солнцезащитных кремах в качестве защиты от ультрафиолета [142]; а также некоторых продуктах, таких, как виноград, горная папайя и черный чай; и использоваться в качестве ароматизаторов и стабилизаторов запаха в полиграфической промышленности и в снотворных [85]. Пути абсорбции БФ у человека включают вдыхание, всасывание через кожу и проглатывание [148].

В исследовании, проведенном в Иране, продемонстрирована значительная положительная связь БФ с гестационным возрастом у всех новорожденных, в большей степени у девочек [154].

ДЭС (диэтилстилбэстрол) – это ЭХД, являющийся мощным синтетическим нестероидным эстрогеном, ранее широко назначаемым беременным женщинам. ДЭС, как и другие ЭХД, может проникать через плаценту и вызывать необратимые неблагоприятные последствия для здоровья у подвергшихся воздействию матерей, их детей, а также внуков [28]. В настоящее время доказано, что у дочерей и внучек женщин, получавших ДЭС при беременности, имеется повышенная заболеваемость аденокарциномой влагалища, бесплодием и ранней менопаузой, а у сыновей и внуков имеется повышенный риск гипоспадии, бесплодия и некоторых других видов рака. Несмотря на то, что медицинское использование ДЭС было прекращено, коммерческое использование пластификаторов, многие из которых действуют как ДЭС, сохраняется [28].

В исследование, проведенное Gaspari L. и соавт. (2023), из 529 отобраны 74 женщины, подвергавшиеся воздействию ДЭС. Это ретроспективное обсервационное исследование показало, что пренатальное воздействие ДЭС связано с более высоким риском ПР и значительным увеличением показателей массы тела у доношенных новорожденных [45].

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) и полибромированные дифенилы (ПБД) представляют собой экологически стойкие полигалогенированные органические соединения, которые повсеместно распространены благодаря их

использованию в качестве антипиренов в различных потребительских товарах. Наблюдательное многоцентровое многорасовое проспективное исследование, проведенное Wang Z. и соавт. (2022), включавшее когорты женщин без ожирения ($n = 2046$) и с ожирением ($n = 396$) показало, что ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением [120].

По данным литературы, почти 100% женщин Северной Америки имеют в плазме уровни ПБДЭ в сыворотке крови. Эти молекулы имеют сходную структуру с гормонами щитовидной железы и могут действовать как ЭХД. В многоцентровом групповом исследовании, проведенном Peltier M.R. и соавт. (2021), показано, что высокие концентрации ПБДЭ-47 в первом триместре беременности значительно повышают риск ПР [164].

Общеизвестно, что продукты личной гигиены часто содержат ЭХД, такие как фталаты и парабены. Сообщалось о расовых и этнических различиях в концентрациях метаболитов фталата и парабенов в моче беременных, что указывает на потенциальные различия в моделях использования средств личной гигиены [158]. В пилотном исследовании на 164 беременных женщинах Chan M. et al. (2023) показано, что использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним показателем массы тела при рождении для гестационного возраста [158]. В исследовании, проведенном Preston E. и соавт. (2021) на подгруппе из 156 женщин, также показано, что частое использование масла для волос при беременности ассоциировано с увеличением риска ПР [77].

Воздействие на человека гербицидов на основе глифосата (ГБГ) быстро растет во всем мире. В исследовании на 163 беременных женщинах, проведенном в США, доказана взаимосвязь между уменьшением срока беременности и уровнем ГБГ у матери (ОШ 1,31; 95% ДИ: 1,00–1,71) [156].

Несмотря на то, механизмы действия ЭХД различаются, они, прямо или косвенно влияют на действие прогестерона, что может играть решающую роль в поддержании релаксации мышцы матки до срока родов. Кроме того, например,

известно, что кадмий, тяжелый металл, присутствующий в табачном дыме, нарушает выработку прогестерона яичниками и плацентой [79]. Наибольшие доказательства в отношении увеличения рисков ПР имеют бисфенол А, ПФАВ и фталаты [34, 92, 101]. Тем не менее, в отношении бисфенола А имеются исследования, не подтверждающие его влияние на увеличении риска ПР [99]. Кроме того, достаточно противоречивые данные продемонстрированы о влиянии на риск ПР хлорсодержащих органических ЭХД [100].

1.4 Бензо[а]пирен: основные источники, механизм действия, воздействия на организм

Одним из наиболее распространенных ЭХД являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), среди которых основным представителем является ВаР, используемый в качестве индикатора загрязненности ПАУ [42].

В основном он производится путем сжигания топлива, древесины и других органических материалов. Воздействие ВаР на человека обычно связано с воздействием других ПАУ [47]. ВаР присутствует в сигаретном дыме [59], а также в пищевых продуктах, особенно в продуктах, обработанных при высоких температурах [91, 108]. ВаР может попасть в окружающую среду, поэтому он был обнаружен в атмосфере [42], поверхностных водах [110] и почве [37, 113]. Доказано, что пищевые продукты, питьевая вода и воздух являются основными источниками воздействия ВаР на человека [59, 131].

ВаР и, особенно, его метаболит *г*-7,*г*-8-дигидродиол-*г*-9,10-окси-7,8,9,10-тетрагидробензо[а]пирен (BPDE-I) образуют аддукты с ДНК (аддукты антибензо[а]пирен-7,8-диол-9,10-оксид-ДНК), проявляющие мутагенные и канцерогенные эффекты. В настоящее время доказано, что ВаР является канцерогеном I группы [129]. ВаР в составе смесей ПАУ повышает риск развития рака легких, кожи, мочевого пузыря, молочной железы, почек, предстательной железы, гортани, системы кроветворения, головного мозга и толстой кишки [131].

Основные механизмы действия BaP включают: создание стабильных и депурирующих аддуктов ДНК; повторяющийся окислительно-восстановительный цикл, который генерирует активные формы кислорода; активация арильного углеводородного рецептора (AhR); иммуносупрессия; различные эпигенетические изменения. Эпигенетический эффект BaP был продемонстрирован *in vitro* и *in vivo*, а также в эпидемиологических исследованиях. Способность канцерогенов нарушать эпигенетические процессы является одной из причин развития рака [111, 114].

В когортном исследовании (French E3N) доказана взаимосвязь BaP и риска РМЖ [131]. Ранее доказана взаимосвязь между высоким уровнем сывороточных антител к BaP и риском РМЖ [121]; уровнем сывороточных антител к BaP и эндометриозом и его степенью тяжести [155].

В настоящее время проведены исследования, свидетельствующие о том, что пренатальное воздействие ПАУ вызывает изменения уровня метилирования у плода [124]. Исследования групп людей, подвергшихся воздействию BaP при курении табака, показали связь между воздействием BaP и изменением статуса метилирования ДНК у потомков [47]. Кроме того, в эксперименте показано, что пренатальное воздействие BaP способствует тумогенезу в яичниках [86].

В зависимости от концентрации, типа клетки и организма BaP нарушает процессы метилирования ДНК, а эпигенетические эффекты затем передаются потомкам даже в третьем поколении. У потомков, подвергшихся воздействию BaP по отцовской линии, обнаруживаются более серьезные повреждения ДНК и более высокая степень гиперметилирования ДНК, чем у потомков, подвергшихся воздействию BaP по материнской линии (например, в исследованиях на рыбах). Эпигенетические аномалии в клетках легких, подвергшихся воздействию BaP, могут привести к развитию рака. BaP проявляет эпигенотоксичность, нарушая процессы метилирования, как всего эпигенома, так и промоторов отдельных генов. Это соединение влияет на экспрессию гистонов и запускает экспрессию различных микроРНК, которые нарушают регуляцию экспрессии генов в клетке. Эпигенетические изменения в ответ на воздействие BaP обусловлены главным

образом образованием аддуктов CrG-BPDE и связаны с ингибированием активности ДНК-метилтрансфераз и повышением активности гистондеацетилаз [47].

Доказано, что женщины с более высоким уровнем аддуктов BaP ДНК во втором триместре [157] и неконъюгированного BaP в материнской крови на сроке от 4 до 5 недель беременности имеют более высокие шансы прерывания беременности на ранних сроках [63], а также риск задержки роста плода (ЗРП) [130].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах продемонстрировано, что воздействие BaP вызывало снижение HDAC 1 и 3 класса I и увеличение HDAC 5 класса II, циклооксигеназы-2 и ядерную транслокацию NFκB-p65 по сравнению с контролем. Воздействие BaP во время беременности увеличивает риск ПР за счет эпигенетических изменений, которые вызывают увеличение экспрессии факторов, связанных с сокращением, через путь NFκB [29].

В исследовании «случай-контроль», проведенном Zhao N. (2022) в Китае, и включавшем 83 недоношенных и 82 доношенных новорожденных, повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК (ОШ 1,27; 95% ДИ: 0,95 – 1,67). По сравнению с низким уровнем материнских аддуктов, высокий уровень аддуктов был связан с риском ПР (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,05–4,01). Высокие уровни аддуктов были связаны примерно с 2–4-кратным увеличением риска ПР среди женщин с низким потреблением витаминов А, С, Е, фолиевой кислоты и каротина во время до и/или после зачатия [66].

В исследовании Agarwal P. (2018) у женщин с ПР относительно женщин со своевременными родами зарегистрирован значительно более высокий уровень BaP и малонового диальдегида (МДА) при тенденции к снижению и глутатиона (ГТ) [118]. Доказана взаимосвязь между уровнем сывороточным антител к BaP и риском ПРПО [3].

Систематический обзор и мета-анализ, проведенный Sewor C. и соавт. (2024), показал потенциальную связь между воздействием ПАУ в рационе питания и неблагоприятными исходами родов. Потребление ПАУ в рационе было связано с более низким весом при рождении (5,65 г; 95% ДИ: 16,36–5,06) и длиной тела (0,04

см; 95% ДИ: 0,08–0,01) [73]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что беременным женщинам следует избегать употребления жареной, копченой и жирной пищи, которая богата ПАУ и может иметь неблагоприятные последствия для развивающегося плода.

1.5 Профилактика спонтанных преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

Основными стратегиями профилактики спонтанных ПР у пациенток с ИЦН, признанными большинством профессиональных сообществ, в настоящее время является применение вагинального Рg, установка пессария, наложение серкляжа [4, 27, 46, 134].

Прогестерон. Рg играет решающую роль в регуляции миграции трофобласта, уменьшении сокращений матки на протяжении всей беременности, подавлении иммунной системы матери для предотвращения иммунного ответа против эмбриона и подготовке ткани молочной железы к грудному вскармливанию [95]. Считается, что снижение уровня Рg способствует созреванию шейки матки перед родами. В обширных исследованиях в течение многих лет изучалась терапия Рg для предупреждения ПР, при этом введение вагинального Рg продемонстрировало многообещающие результаты в снижении ПР до 34 недель беременности [81].

Результаты мета-анализа, проведенного международной группой экспертов по оценке прогестагенов для предотвращения ПР (EPPIIC group, 2021) показало, что доля ПР до 34 недель была ниже у женщин, которые получали вагинальный Рg (9 исследований, 3769 женщин; ОШ 0,78; 95% ДИ: 0,68–0,90), 17-ОПК (5 исследований, 3053 женщины; ОШ 0,83; 95% ДИ: 0,68–1,01) и препараты Рg перорально (2 исследования, 183 женщины; ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,41–0,90). Вагинальный Рg и 17-ОПК снижали частоту ПР до 34 недель при одноплодной беременности высокого риска. Учитывая повышенный основной риск, снижение абсолютного риска было больше у женщин с укорочением шейки матки, в связи с чем предполагается, что лечение Рg может быть наиболее полезным для этих

женщин. Доказательств применения перорального Pg было недостаточно для обоснования его использования, также, как лечение пациенток с многоплодной беременностью [81].

В мета-анализе, проведенном Conde-Agudelo A. и соавт. (2021), включавшем 10 исследований и 2958 женщин, показано, что вагинальный Pg значительно снижает риск ПР <37 недель (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,50–0,81; $I^2 = 75\%$; 95%), и < 34 недель (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,42 – 0,92; $I^2 = 66\%$); риск поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОШ 0,53; 95% ДИ: 0,33–0,85; $I^2 = 67\%$) с доказательствами низкого качества. При этом влияния на другие неблагоприятные перинатальные и материнские исходы не зарегистрировано. Более того, авторы делают вывод об отсутствии убедительных доказательств, подтверждающих, что использование вагинального Pg эффективно для профилактики повторных ПР или улучшения перинатальных исходов при одноплодной беременности со спонтанными ПР в анамнезе [160].

В мета-анализе, проведенным Boelig R.C. и соавт. (2022), включавшем 7 исследований и 1910 женщин, показаны преимущества вагинального Pg по сравнению с внутримышечным введением 17-ОПК. У пациенток, получавших вагинальный Pg, наблюдался значительно более низкий уровень ПР на сроке < 34 недель, < 37 недель и < 32 недель беременности по сравнению с женщинами, получавшими внутримышечно 17-альфа-гидроксипрогестерона капроат при менее выраженных побочных эффектах - 15,6% против 22,2%; ОШ 0,71; 95% ДИ: 0,54–0,92) [159].

Серкляж. Наиболее изученными в настоящее время являются техники серкляжа по Макдональду и Широкарю. В РФ традиционно более часто используется техника наложения шва по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой [6], однако качественных исследований, посвященных данной методике наложения шва, опубликовано немного [143,144].

Нет единого мнения относительно оптимальной техники серкляжа, времени наложения швов, роли амниоцентеза перед экстренным серкляжем и оптимального

ухода после него. Осложнения недостаточно документированы, и их часто трудно отделить от рисков, присущих основному состоянию.

В мета-анализе, проведенном Hulshoff С.С. и соавт. (2023), включавшем 96 исследований, в которых приняли участие 3239 женщин, в том числе 14 исследований с контрольной группой выжидательного лечения, включающей 746 женщин, показано, что при угрозе ПР из-за недостаточности шейки матки экстренный серкляж приводит к значительно более высокой выживаемости новорожденных, что сопровождается существенным пролонгированием беременности и снижением количества родов на сроке менее 28 недель беременности по сравнению с выжидательным ведением. Средний гестационный возраст на момент родов составил 30 недель, независимо от наличия дилатации шейки матки или гестационного возраста на момент постановки диагноза. Выживаемость была одинаковой при одноплодной беременности и беременности двойней, что означает, что в обоих случаях следует рассмотреть возможность экстренного серкляжа [143]. Авторы предусматривают проведение трансабдоминального серкляжа до наступления беременности в определенных случаях [143].

Эффективность цервикального серкляжа для профилактики ПР и неблагоприятных перинатальных исходов при беременности двойней у женщин с короткой длиной шейки матки или раскрытием шейки матки оценена в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном F. D'Antonio с соавт. (2023). В обзор были включены восемнадцать исследований (1465 беременностей двойней). Наложение цервикального серкляжа у женщин с беременностью двойней с укорочением шейки матки при УЗИ или дилатацией цервикального канала при физикальном осмотре было связано со снижением риска ПР < 34 недель беременности (ОШ 0,73; 95% ДИ: 0,59–0,91), что соответствует 16,0% разнице в абсолютном риске, < 32 недель (ОШ 0,69; 95% ДИ: 0,57–0,84), < 28 недель (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,43–0,67), < 24 недель (ОШ 0,48; 95% ДИ: 0,23–0,97) и пролонгировании беременности (среднее увеличение срока беременности на 2,32 недели, 95% ДИ: 0,99–3,66, $p < 0,001$) [49].

Серкляж при беременности двойней у женщин с укорочением длины шейки матки или раскрытием цервикального канала также был связан со снижением риска перинатальных потерь (ОШ 0,38; 95% ДИ: 0,25–0,60) и комбинированного неблагоприятного исхода (ОШ 0,69; 95% ДИ: 0,53–0,90). Цервикальный серкляж был ассоциирован со снижением риска ПР < 34 недель как у женщин с длиной шейки матки < 15 мм (ОШ 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,95), так и у женщин с цервикальным серкляжем, используемым при дилатации шейки матки (ОШ 0,68; 95% ДИ: 0,57–0,80). Связь между серкляжем и профилактикой ПР и неблагоприятными перинатальными исходами была обусловлена исключительно включением обсервационных исследований [81].

При подведении результатов мета-анализа С. Chatzakis (2020), изучающего экстренный серкляж при одноплодной беременности с безболезненным раскрытием шейки матки, сделаны выводы о том, что он снижает частоту ПР, продлевает беременность, снижает неонатальную смертность и риск потери плода, но не увеличивает риск хориоамнионита и ПРПО. Авторы указывают низкое или очень низкое качество доказательств [76].

Сравнение экстренного серкляжа шейки матки и выжидательной терапии при ИЦН при одноплодной беременности проведено в метаанализе Y. Wei с соавт. (2023), в которое включено 22 исследования и 1435 женщин. Экстренный цервикальный серкляж был более эффективнее, чем выжидательная тактика в отношении пролонгирования беременности (ОШ 5,75; 95% ДИ: 5,19–6,31), массы тела новорожденного при рождении (ОШ 1051,54; 95% ДИ: 594,1–1508,9), оценке по шкале Апгар на первой минуте (ОШ 2,8; 95% ДИ: 2,1–3,6), количеству живорождений (ОШ 6,0; 95% ДИ: 2,9 – 12,6) и родов до 32 недели (ОШ 8,03; 95% ДИ: 1,38–46,89), родов до 34 недели (ОШ 15,91; 95% ДИ: 5,92–42,77), количества вагинальных родов (ОШ 3,24; 95% ДИ: 1,32–7,90) и количество выживших новорожденных (ОШ 9,3; 95% ДИ: 3,5–24,9). У пациенток с хориоамнионитом не было обнаружено различий между экстренным серкляжем и выжидательной тактикой (ОШ 1,85; 95% ДИ: 0,6–4,6). Авторы резюмируют, что экстренный цервикальный серкляж может значительно пролонгировать беременность и

улучшить выживаемость новорожденных по сравнению с выжидательной тактикой у женщин с одноплодной беременностью и ИЦН [161, 163].

Периоперационные осложнения трансвагинального цервикального серкляжа при одноплодной беременности были оценены в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном С. Е. van Dijk с соавт. (2022). В окончательный анализ были включены 3 рандомизированных контролируемых исследования, 3 проспективных и 38 ретроспективных когортных исследований. Из 4511 женщин с одноплодной беременностью 1561 (34,6%) пациентка подверглась серкляжу по анамнестическим показаниям, 1348 (29,9%) – по ультразвуковым показаниям и 1549 (33,3%) – по показаниям физикального обследования. Наибольшие осложнения наблюдались в группе, где диагноз установлен по физикальному исследованию: кровотечение (ОШ 2,3%; 95% ДИ: 0,0–7,6), ПРПО (ОШ 2,5%; 95% ДИ: 0,91–4,5) [132].

Наименьшее количество осложнений возникало при серкляже, проведенным по анамнестическим показаниям: ПРПО (ОШ 0,0%, 95% ДИ: 0,0–1,7), кровотечение (ОШ 0,9%; 95% ДИ: 0,0–7,9). При серкляже, проведенном в связи с укорочением шейки матки, наиболее частым осложнением было кровотечение (ОШ 1,4%; 95% ДИ: 0,0–4,1), за которым следовал травматизм (ОШ 0,6%; 95% ДИ: 0,0–3,1) и ПРПО (ОШ 0,3%; 95% ДИ: 0,0–0,8). Однако авторы указывают на проблему плохого документирования в опубликованной литературе, касающегося как времени возникновения осложнений (т. е. в периоперационном периоде или на более поздних сроках беременности), так и самого осложнения [132].

Осложнения, связанные с цервикальным серкляжем оценены в систематическом обзоре PROSPERO ID 243542 (2021) [60]. Из 82 статей, было выбрано 9 полнотекстовых, описывающих поздние осложнения после серкляжа шейки матки. Наиболее распространенным типом серкляжа был Макдональд (80%). Несмотря на то, что во всех случаях отмечалось образование свищей, основной их локализацией были пузырно-влагалищные свищи (63,6%). У одной пациентки (9,1%) возникла эрозия серкляжа, а у другой (9,1%) – камни в мочевом пузыре. Из 75 пациенток, перенесших серкляж в двух ретроспективных обзорах случаев, общая частота возникновения свищей составила 1,3%, а абсцессов – также 1,3% [60].

Оценка эффективности наложения цервикального шва в сочетании с другими методами профилактики самопроизвольных ПР при одноплодной беременности проводилась G. U. Eleje с соавт. (2020). Согласно выводам данного исследования в настоящее время недостаточно доказательств для оценки эффективности комбинирования токолитиков (индометацина) и антибиотиков (цефазолин/клиндамицин) с цервикальным серкляжем по сравнению с одним цервикальным серкляжем для предотвращения спонтанных ПР у женщин с одноплодной беременностью. Авторы указывают на необходимость продолжения исследований с более высоким уровнем доказательности для определения роли других вмешательств, таких, как поддерживающий вагинальный пессарий, укрепляющий или второй цервикальный серкляж, 17-альфа-гидроксипрогестерона капроат или дидрогестерон или вагинальный микронизированный Pg, добавка длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3, постельный режим и т.д. [55].

Также обсуждаются вопросы эффективности серкляжа в строго конкретной ситуации, например, у пациенток, перенесших конизацию шейки матки. Мета-анализ, проведенный T. Wang с соавт. (2021), включил 3560 случаев, и показал, что по сравнению с группой без серкляжа коэффициент риска ПР в группе профилактического трансвагинального серкляжа составил 1,85 (95% ДИ: 1,22–2,80); ПРПО составил 1,5 (95% ДИ: 1,17–1,93) [48].

Пессарий. Цервикальные пессарии – это устройства, используемые для предотвращения выпадения матки, недержания мочи и ПР [87]. Установка цервикального пессария – это метод профилактики ПР у женщин с одноплодной беременностью и укорочением шейки матки. Кроме того, ряд исследований свидетельствует об эффективности пессария при многоплодной беременности [51, 53]. Изменяя ось цервикального канала и смещая вес матки с шейки матки, пессарий может предотвратить укорочение и расширение шейки матки и сохранить слизистую пробку (барьер для восходящих инфекций) [64].

Эффективность и безопасность применения акушерского pessaria изучалась в большом количестве исследований и были получены достаточно противоречивые данные [51, 52, 53, 87, 127, 140].

Результаты обзора, проведенного Goodell M. и соавт. (2024), подчеркивают важность продолжения исследований стратегий для снижения риска ПР. При этом авторы указывают на некоторые данные, свидетельствующие об эффективности использования цервикальных pessaries до 34 недель [87].

Рандомизированные клинические исследования, посвященные этому вопросу, различались по эффекту установки pessaria: некоторые исследования [51] показали более низкую частоту ПР до 34 и 37 недель, а другие исследования не продемонстрировали пользы [127].

В исследовании, проведенном Saccone G. et al. (2017), эффективность использования цервикального pessaria при одноплодной беременности оценивалась по снижению риска самопроизвольных ПР у женщин с укорочением шейки матки и отсутствием ПР в анамнезе. РКИ было проведено на 300 беременных женщинах с одноплодной беременностью, укорочением шейки матки и отсутствием в анамнезе спонтанных ПР, которым случайным образом были распределены на группы для установки pessaria или без введения pessaria (контрольная группа). Обе группы женщин с длиной шейки матки менее 20 мм получали 200 мг прогестерона до 36⁺⁶ недель беременности. Исследование показало, что использование pessaria привело к более низкому риску ПР. ПР произошли у 7,3% пациенток в группе с pessarium по сравнению с 15,3% в контрольной группе без pessaria ($p = 0,04$). Эти результаты позволяют предположить, что pessaries могут быть эффективным вмешательством в снижении риска ПР у женщин с укорочением шейки матки и отсутствием ПР в анамнезе [74].

Goya M. и соавт. (2016) провели многоцентровое исследование с целью изучения эффективности цервикальных pessaries в снижении частоты ПР при беременности двойней с укорочением шейки матки по данным УЗИ. В исследовании приняли участие 137 женщин с длиной шейки матки менее 25 мм, которые были рандомизированы для установки цервикального pessaria или выжидательной

тактики в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой была частота ПР в сроке беременности менее 34 недель. Исследование показало, что частота возникновения ПР в сроке менее 34 недель была значительно ниже в группе pessaria (16,8%) по сравнению с группой выжидательной тактики (39,4%, $p = 0,03$). Это исследование доказывает, что цервикальные pessaries могут быть эффективным вмешательством для снижения риска ПР при беременности двойней и укорочением шейки матки [53].

Исследования, проведенные Saccone G. et al. (2017) и Goya M. и соавт. (2016), показали, что использование цервикальных pessaries, как при одноплодной, так и при беременности двойней может значительно снизить риск ПР у пациенток с укорочением шейки матки [53, 74].

Эти результаты противоречат данным Nicolaidis K.H. и соавт. (2016), которые не продемонстрировали каких-либо существенных различий в частоте ПР между пациентками с pessaries и без установки pessaries как при одноплодной, так и при многоплодной беременности [25].

Nicolaidis K.H. и др. (2016) включили в РКИ 932 беременных с одноплодной беременностью и длиной шейки матки менее 25 мм в период от 20 до 24+6 недель. Участники были случайным образом распределены для установки цервикального pessaria или выжидательной терапии. Целью исследования было изучение различий в частоте самопроизвольных родов до 34 недель беременности между двумя группами. Результаты не показали существенных различий в частоте спонтанных ПР до 34 недель беременности между группой pessaria и группой выжидательного лечения. В частности, у 55 женщин в группе pessaria и у 50 женщин в группе выжидательной тактики роды наблюдались до 34 недель беременности, $p = 0,57$ [25].

Nicolaidis K.H. и др. (2016) провели многоцентровое РКИ для оценки эффективности цервикального pessaria при беременности двойней во втором триместре в профилактике спонтанного прерывания беременности до 34 недель беременности. В исследовании приняли участие 1180 женщин, случайным образом распределенных на две группы: цервикальный pessary (590 женщин) и выжидательную тактику (590 женщин). Это исследование не выявило существенных

различий в частоте ПР между двумя группами. Частота ПР в группе цервикального pessaria составила 13,6%, а в группе выжидательного ведения - 12,9%, $p = 0,722$ [53].

Groussolles M. и др. (2022) провели открытое многоцентровое РКИ для изучения эффективности цервикального pessaria Arabin в снижении неблагоприятных неонатальных исходов при беременности двойней с укорочением шейки матки. В исследование были включены 315 беременностей двойней с длиной шейки матки менее 35 мм, которые случайным образом были распределены в группу установки pessaria или в группу стандартного ухода в сроке беременности 16–24 недели. Целью исследования было определить, связано ли использование цервикального pessaria Arabin со снижением частоты ПР среди беременностей двойней с короткой шейкой матки. Результаты исследования не продемонстрировали существенной разницы в частоте ПР между двумя группами, $p = 0,32$. Это означает, что по данным этого исследования, цервикальный pessарий Arabin не оказал существенного влияния на снижение неблагоприятных неонатальных исходов при беременности двойней у женщин с укорочением шейки матки [31].

С целью оценки эффективности pessaria для предупреждения ПР у пациенток с ИЦН проведена оценка информационных баз системы Cochrane, MEDLINE, PubMed, Keywords (слова для поиска): «cervical pessary» and «preterm birth». Глубина поиска составила 5 лет (2020–2024 гг.). За указанный период отобрано 95 публикаций, из них критериям отбора соответствовали 25 (6 мета-анализов и 19 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), из них полнотекстовых публикаций было 10.

Публикации за период 2020–2024 гг., включенные в международные базы данных и изучавшие эффективность применения pessaria для профилактики ПР ($n = 10$), представлены в Таблице 4 (см. Приложение).

Анализ публикаций (мета-анализов и РКИ) за период 2020–2024 гг. свидетельствует о наличии противоречивых данных в отношении эффективности применения pessaria для профилактики ПР [50, 61, 82, 109, 126, 141].

Так, ряд авторов не поддерживают применение пессария для профилактики ПР, обосновывая это отсутствием эффективности [50, 61, 82]. РКИ, проводимое Hoffman M.K. и соавт. (2023) даже было прервано в связи с бесполезностью методики и высоким риском внутриутробной или неонатальной/младенческой смертности. Доля ПР составила в этом исследовании у пациенток с пессарием 45,5%, у пациенток, которым проводился рутинный уход (прогестерон, серкляж и т.д.) - 45,6% (ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,83 – 1,20). Гибель плода/новорожденного произошла соответственно в 13,3% и 6,8% (ОШ 1,94; 95% ДИ: 1,13–3,32) [50].

Исследования, проведенные рядом других авторов, напротив, подтвердили преимущества применения пессария по сравнению с рутинными методами профилактики [126, 141].

Norman J.E. и соавт. (2021) изучали эффективность пессариев Arabin и указали на недостижение запланированного результата (снижение риска первичного исхода на 40%). Авторы провели РКИ с участием 503 женщин с беременностью двойней и длиной шейки матки менее 35 мм в нескольких центрах. Целью исследования было сравнение эффективности цервикального пессария при стандартном уходе (250 женщин) и только при стандартном уходе (253 женщины). Результаты показали, что пессарий практически не влиял на снижение частоты ПР (18,4% против 20,6% для выжидательной тактики; $p = 0,54$). Однако авторы не исключают меньшие положительные эффекты лечения [141].

Получены противоречивые сведения по эффективности применения пессария у женщин с многоплодной беременностью. Так в РКИ, проведенном Zhuang Y. и соавт. (2023), показаны преимущества пессария при многоплодной беременности в отношении увеличения массы тела новорожденных [126].

Tran V.T.T. и соавт. (2023) в РКИ на 300 женщинах с длиной шейки матки ≤ 28 мм и их новорожденных продемонстрировали, что пессарий и вагинальный P_g могут оказывать сопоставимое влияние на результаты развития детей в возрасте ≥ 24 месяцев, рожденных от женщин с двойней и укорочением длины шейки матки [71].

Мета-анализ, проведенный Jansen С.Н.J.R. (2022), основываясь преимущественно на исследовании, проведенном Бариновым С.В. и соавт. (2021), резюмирует, что цервикальный пессарий снижает частоту ПР и, кажется, способствует миграции плаценты, поэтому может быть полезен для женщин с предлежанием и низким расположением плаценты [9, 116].

Изучены отдаленные результаты применения пессариев, доказано, что их использование не оказывает долгосрочного влияния на исход последующих беременностей и качество жизни женщин [65].

Предполагается, что причины этих несопоставимых результатов являются следствием дополнительного использования Рg, включения пациенток, ранее уже перенесших ПР, и отсутствие адекватной подготовки при установке пессариев [87].

В последние годы проведено достаточно много исследований, которые продемонстрировали эффективность комбинированного подхода для профилактики ПР, с применением вагинального Рg в сочетании с пессарием или серкляжем [58, 117].

Большинство публикаций, показывающих преимущества пессария перед общепринятой практикой, предполагали добавление пессария к рутинным методам (вагинальный Рg) [53, 126].

Aubin А.М. и соавт. (2023), в мета-анализе, включавшем 11 исследований продемонстрировал, что комбинированное лечение цервикальным серкляжем и Рg было связано с более низким риском ПР в сроке < 37 недель, чем применение только серкляжа (ОШ 0,51; 95% ДИ: 0,37 – 0,79) или монотерапия Рg (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,58 – 0,79) [58].

Однако, РКИ, проведенное Pacagnella R.C. и соавт. (2022), показало, что у асимптомных женщин с укорочением шейки матки комбинирование пессария с Рg не снижало частоту неонатальной заболеваемости и смертности по сравнению с одним Рg [117].

Таким образом, в современной литературе существует достаточно много публикаций, подтверждающих эффективность применения вагинального Рg и серкляжа для профилактики ПР у беременных с ИЦН. Наиболее исследована

методика наложения серкляжа по Макдональду и Широдкару, эффективность же традиционной для РФ методики по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой в качественных исследованиях изучена недостаточно. Использование пессариев является перспективным направлением, требующим дальнейшей разработки, поскольку результаты предыдущих работ крайне противоречивы. Представляется перспективным оценка комбинированных подходов к лечению ИЦН у пациенток высокого риска, с учетом уже имеющихся данных, свидетельствующих о преимуществах такой тактики в специально отобранных группах пациенток.

Резюме. Таким образом, в настоящее время доказано, что ИЦН остается значимой причиной, прежде всего, очень ранних ПР, и, соответственно, рождения детей с экстремально низкой массой тела, младенческой заболеваемости и смертности. Вопросы патогенеза ИЦН достаточно хорошо изучены. В настоящее время все большее внимание уделяется ЭХД - факторам, которые могут быть, как непосредственными инициаторами ПР, так и обладать коморбидностью при наличии других факторов, таких, как ИЦН. Доказано, что в основе прогнозирования риска ПР должна быть оценка анамнеза (наличие потерь беременности во 2 триместре) и цервикальный скрининг, а основными стратегиями предупреждения ПР являются препараты Рg, серкляж и акушерский пессарий. В настоящее время проведены исследования, которые доказали более высокую эффективность комбинированного подхода при высоком риске ПР: сочетания применения препаратов Рg с серкляжем или пессарием.

Однако разобщены, не систематизированы, противоречивы сведения о возможностях прогнозирования ПР у пациенток с ИЦН и оптимальных методах ее коррекции. Не вызывает сомнений, что вопросы прогнозирования ПР требуют дальнейшего совершенствования, продолжается поиск дополнительных предикторов ПР, однако ни одна из разработанных до настоящего времени оценочных систем, не продемонстрировала высокую прогностическую ценность и воспроизводимость.

Практически отсутствуют качественные эпидемиологические исследования распространенности ИЦН, несмотря на то, что заболевание, как и ПР, вероятно, имеет региональные и этнические особенности. Сравнительная оценка комбинированного применения препаратов P_g в сочетании с серкляжем и пессарием проводилась только в единичных исследованиях и эти сведения противоречивы.

Таким образом, обзор современной литературы показал, что проблема прогнозирования и профилактики ПР в настоящее время не решена. Актуальным является поиск дополнительных к цервикометрии предикторов ПР. Наиболее перспективным для оценки, особенно в крупных промышленных регионах, является изучение роли такого ПАУ, как BaP, который служит общим индикатором загрязненности окружающей среды. Целесообразным представляется применение искусственного интеллекта для разработки компьютерной программы прогнозирования с учетом комплекса факторов, которые могут в сочетании с традиционными параметрами (анамнестическими и ультразвуковыми), показать большую информативность и прогностическую ценность, а также оценка комбинированного подхода к профилактике ПР у пациенток, корректно стратифицированных в группу высокого риска.

Несмотря на все проведенные исследования до настоящего времени частота ПР остается неизменной, что требует продолжения поиска принципиально новых подходов в этом направлении.

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

2.1 Краткая характеристика Кемеровской области – Кузбасса и организация в субъекте цервикального скрининга

Кемеровская область (Кузбасс) является самой густонаселённой частью Сибири и азиатской части России. Административным центром и крупнейшим городом является Кемерово, численность населения которого составляет 549 362 человек. Совместно с близлежащими муниципалитетами области образует Кемеровскую агломерацию с числом жителей более 1,3 миллиона человек (северный куст). Второй по численности город области – Новокузнецк с населением 537 480 человек (2021), является центром Новокузнецкой агломерации численностью более 1,1 миллиона человек (южный куст).

Административно Кемеровская область состоит из 20 городов и 18 районов, включающих 22 городских и 154 сельских поселения. На территории области расположены разрезы, занимающие значительные площади. По числу промышленных предприятий Кемеровская область занимает ведущее место в Российской Федерации. Согласно исследованию 2022 года, в тропосфере над Кузбассом сформировалось многолетнее, стабильное повышение концентрации диоксида азота. Максимальные значения концентрации диоксида азота внутри этой аномалии обнаружены над районом, расположенным приблизительно в треугольнике Новокузнецк - Прокопьевск - Большая Талда. Данное повышение представляет собой региональную атмосферную аномалию, которая сформировалась за счёт сочетания нескольких факторов, в первую очередь плотного сосредоточения предприятий по добыче, переработке, транспортировке угля в регионе, рельефа местности (большая часть городов Кузбасса находится в низине) и наличия крупных предприятий по производству металла в Новокузнецке. В отличие от остальных городов Сибири, где концентрация диоксида азота, в целом, уменьшается за счёт использования более современных и эффективных видов

автомобильного топлива, концентрация диоксида азота над Кузбассом повышается за счёт увеличения интенсивности добычи угля в период с 2006 по 2020 годы. Кроме того, отходы образуются в результате добычи полезных ископаемых, обрабатывающих производств, производства и распределения электроэнергии, газа и воды, транспорта и связи, сельского хозяйства и др.

Численность населения Кемеровской области по данным Росстата составляет 2 568 238 человек (2023 г.). Плотность населения составляет 26,83 чел./км² (2023 г.) [20].

Количество беременных, состоящих на учете, и количество родов в регионе прогрессивно снижается и составило 2021 году соответственно 21874 и 21405, в 2022г – 19856 и 19534, в 2023 году – 18686 и 18264 ($p < 0,001$).

Проведение цервикометрии у беременных Кемеровской области для предикции ПР проводится во время второго скрининга с 2020 г. Маршрутизация пациенток в субъекте осуществляется в два экспертных центра: для северного куста Кемеровской области – в г. Кемерово, для южного куста – в г. Новокузнецк.

Поликлиника КОДКБ им. Ю.А. Атаманова является экспертным центром для северного куста (г. Кемерово), где проводится второй скрининг для прикрепленных территорий г. Юрга, пгт Яшкино, г. Тайга, г. Анжеро-Судженск, пгт Яя, пгт Ижморский, г. Березовский, г. Ленинск-Кузнецкий, г. Полысаево, г. Белово, г. Гурьевск, г. Салаир и др. Скрининговое УЗИ проводили два врача ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, обладающие сертификатом Фонда Медицины Плода (FMF - Fetal Medicine Foundation), который выдается специалистам ультразвуковой диагностики в качестве доказательства их высокого профессионального уровня и соответствия требованиям данной организации при ежегодной сдаче теоретического экзамена и предоставления своих снимков, сделанных на реальном приеме.

Вся информация о беременной и результатах скринингового исследования вносится в единую информационную базу данных с возможностью автоматизированной передачи данных о беременных, роженицах и родильницах в программу регионального мониторинга из региональных информационных систем

«Аметист» и «Арена». База данных содержит 14 информационных разделов, в которых представлена возможность просмотра и анализа данных, как по отдельным медицинским организациям Кемеровской области, так и по каждой беременной женщине. Для экспорта/импорта информации используется специальное программное обеспечение автоматического сбора данных (разработка ГБУЗ КОМИАЦ). Вся информация сортируется по территориям и медицинским организациям Кемеровской области.

2.2 Дизайн и объемы исследования

Исследование проведено на базе поликлиники и родильного дома ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» (главный врач – д.м.н. Ликстанов М.И.) и Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой (главный врач – Шин А.П.) в период с 2016 по 2021 годы и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (№238/к от 13.11.2019 г.). Исследование осуществлено в 4 этапа (Рисунок 2).

На первом этапе исследования (одномоментное поперечное исследование) для выявления распространенности ИЦН в крупном промышленном городе было обследовано 11500 беременных в сроке 18^{+0} – 20^{+6} неделя беременности, обратившихся для проведения второго ультразвукового скрининга в ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» (жители г. Кемерово и Кемеровской области). Всем женщинам при проведении второго скринингового УЗИ рутинно проведена цервикометрия. Критериями включения в группу «Истмико-цервикальная недостаточность» была длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм. На этом этапе из исследования исключены 1894 женщины с многоплодием ($n = 359$), запоздалыми родами ($n = 49$) и отказавшиеся от участия в исследовании ($n = 1486$). У оставшихся

9606 женщин проведена оценка медико-социальных факторов риска развития ПР в крупном промышленном городе.

Далее на втором этапе исследования проведена оценка факторов риска развития ИЦН и определение содержания в крови E2, Pg и уровня антител иммуноглобулинов A и G к E2, Pg и BaP ($n = 350$). Из исследования исключены 8864 женщин, отказавшихся от дополнительных обследований и участия в исследовании и 392 женщины, у которых отсутствовала информация о родоразрешении.

Все пациентки разделены на 2 группы – I группу составили 250 беременных женщин с ИЦН; II группу – 100 женщин без ИЦН.

Критерии включения в I группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм и/или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм), репродуктивный возраст (18 – 45 лет), наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в I группу: женщины без как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, пороки развития плода, тяжелая соматическая патология или тяжелые акушерские осложнения, предполагающие возможность досрочного родоразрешения, длина шейки матки по УЗИ в $18^{+0} - 20^{+6}$ неделю беременности более 25 мм или замкнутый цервикальный канал, наличие рубца на матке, многоплодия, ВИЧ – инфекции, гепатитов B и C.

Критерии исключения из I группы: отказ от участия в исследовании, отсутствие сведений о родоразрешении.

Критерии включения во II группу: срок родоразрешения $37^{+0} - 40^{+6}$ неделя, репродуктивный возраст (18–45 лет), физиологическое течение родов по данным партограммы и влагалищного исследования, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения во II группу: срок гестации менее 37 и 41 и более недель, возраст моложе 18 и старше 45 лет, патология внутренних органов в стадии субкомпенсации и декомпенсации, крайне отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез, в том числе наличие рубца на матке, многоплодие, зависимость (курение, алкоголизм, психоактивные вещества), нарушение влагалищного биоценоза, ВИЧ – инфекция, гепатит В и С.

Критерии исключения из II группы: отказ от участия в исследовании.

Данные информационной базы, полученной на этом этапе, легли в основу математической модели прогнозирования преждевременных родов при наличии короткой шейки матки с использованием бинарной логистической регрессии.

На III этапе проведена разработка персонифицированного подхода к коррекции ИЦН и апробация математической модели прогнозирования преждевременных родов при ИЦН на независимой выборке из 786 женщин (3 группа).

Критерии включения в III группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм), репродуктивный возраст (18 – 45 лет), наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в III группу: пороки развития плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания или акушерские осложнения, предполагающие возможность досрочного родоразрешения, перво- или повторнобеременные женщины без как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности, длина шейки матки по УЗИ в $18^{+0} - 20^{+6}$ неделю беременности более 25 мм или замкнутый цервикальный канал, рубец на матке, многоплодие, ВИЧ – инфекция, гепатит В и С.

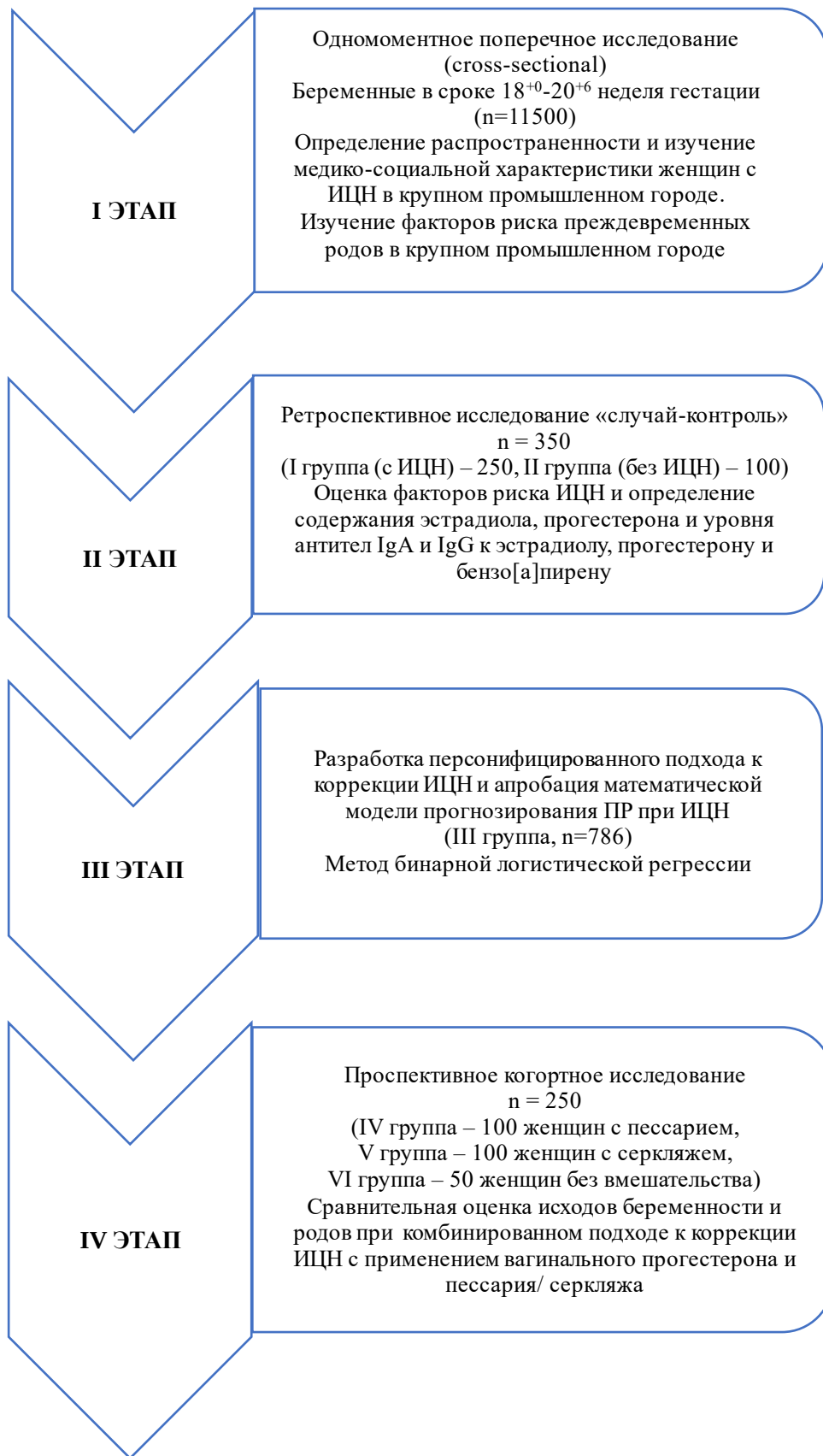


Рисунок 2 — Схема дизайна исследования

Критерии исключения из III группы: отказ от участия в исследовании, отсутствие данных о родоразрешении.

На четвертом этапе исследования (ретроспективное исследование «случай-контроль») проведена оценка эффективности комбинированного подхода к коррекции ИЦН с применением вагинального Рg и пессария (группа IV), серкляжа (группа V) и без какого-либо вмешательства (группа VI). В данные группы были распределены пациентки III группы, которые по классификационному индексу разработанной программы были отнесены к группе высокого риска по реализации ПР.

Объём выборки в каждой группе [94] рассчитывался по формуле Julious S.A. (2004):

$$n_I = \frac{(r+1)(Z_{1-\beta} + Z_{\alpha})^2 \sigma^2}{rd^2} + \frac{Z_{1-\beta/2}}{4},$$

где r – пропорция, d – величина клинического эффекта (индекса FSFI), σ – дисперсия выборки.

С учетом задачи исследования, проверяемые следующие гипотезы:

$H_0: \mu_I = \mu_{II}$ (два метода лечения не отличаются по среднему ответу);

$H_1: \mu_I - \mu_{II} = d$ (два метода лечения отличаются по среднему ответу на некую величину d),

где μ_I , μ_{II} – средний ответ на лечение, соответствующий лечению в 1 и 2 группах.

Принимаем уровень статистической мощности 95% и двустороннюю частоту ошибок I типа за 10%.

В случае распределения пациенток по группам 1:1, получаем необходимое минимальное число женщин в каждой группе 95 человек. Итого, в двух группах количество пациенток должно быть не менее 190.

Из 786 пациенток, отнесенных компьютерной программой к группе высокого риска по развитию ПР, в исследование включено 250 женщин, которые соответствовали критериям включения/невключения.

Критерии включения в IV группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм и/или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм); репродуктивный возраст (18 – 45 лет); наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; коррекция ИЦН разгрузочным акушерским куполообразным пессарием.

Критерии включения в V группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм и/или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм); репродуктивный возраст (18 – 45 лет); наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; коррекция ИЦН серкляжем по методике А.И. Любимовой.

Критерии включения в VI группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина замкнутой части цервикального канала ≤ 25 мм и/или расширение цервикального канала на всем протяжении более 10 мм); репродуктивный возраст (18 – 45 лет); наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; отказ пациентки от коррекции ИЦН; наличие противопоказаний для коррекции ИЦН (острая вульвовагинальная инфекция).

Критерии невключения в IV группу: женщины без как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; пороки развития плода; тяжелая экстрагенитальная патология или тяжелые акушерские осложнения, предполагающие возможность досрочного родоразрешения; длина шейки матки по УЗИ в 18⁺⁰–20⁺⁶ неделю беременности более 25 мм или замкнутый цервикальный канал, наличие рубца на матке, многоплодия, ВИЧ – инфекции, гепатитов В, С.

Критерии невключения в V группу: женщины без как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; пороки развития плода; тяжелая экстрагенитальная патология или тяжелые акушерские осложнения,

предполагающие возможность досрочного родоразрешения; длина шейки матки по УЗИ в $18^{+0} - 20^{+6}$ неделю беременности более 25 мм или замкнутый цервикальный канал, наличие рубца на матке, многоплодие, ВИЧ – инфекция, гепатит В, С.

Критерии невключения в VI группу: женщины без как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; пороки развития плода; тяжелая экстрагенитальная патология или тяжелые акушерские осложнения, предполагающие возможность досрочного родоразрешения; длина шейки матки по УЗИ в $18^{+0} - 20^{+6}$ неделю беременности более 25 мм или замкнутый цервикальный канал, наличие рубца на матке, многоплодие, ВИЧ – инфекция, гепатит В, С.

Критерии исключения из IV–VI групп: отказ от участия в исследовании, отсутствие данных о родоразрешении, наличие противопоказаний к назначению Рg (гиперчувствительность к Рg, выраженные нарушения функции печени, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, острое нарушение мозгового кровообращения, порфирия).

Распределение пациенток в группу IV и V проводилось случайным способом в пропорции 1:1. Тест на случайность выполнялся по методу Уалда-Вольфовица.

Проведена оценка эффективности комбинированного подхода к коррекции ИЦН с применением вагинального Рg и pessaria или серкляжа по сравнению с пациентками, не получившими коррекции ИЦН.

Проводилась оценка первичных и вторичных исходов. К первичным исходам отнесена общая частота ПР, частота родов в сроках $22^{+0} - 27^{+6}$ недель, $28^{+0} - 31^{+6}$ недель, $32^{+0} - 33^{+6}$ недель, $34^{+0} - 36^{+6}$ недель; к вторичным исходам – доля здоровых новорожденных, доля новорожденных, которым проводилась ИВЛ, доля новорожденных с ВЖК, доля новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга, младенческая смертность.

Основные этапы исследования отображены на блок-схеме исследования (Рисунок 3).



Рисунок 3 — Блок-схема исследования

В качестве пессария использовался акушерский куполообразный пессарий Арабин, который подбирался в зависимости от состояния шейки матки и анамнеза пациентки: внешний диаметр 65 или 70 мм, высота искривления 17, 21, 25 и 30 мм, внутренний диаметр 32 и 35 мм. Пессарий устанавливался врачом однажды в течение беременности в сроки от 18⁺⁰ до 20⁺⁶ недели беременности и выполнял свои функции до срока доношенной беременности, удалялся в 37 недель беременности или при ПРПО, начале родовой деятельности.

Серкляж выполнялся по методике А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой в гинекологическом отделении Кемеровского областного перинатального центра им. Л.А. Решетовой в сроки от 18⁺⁰ до 20⁺⁶ недели беременности. Щипцами Мюзо захватывали переднюю и заднюю губы шейки матки и подтягивали кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки, отступив 0,5 см от средней линии справа, шейку матки прокалывали иглой через всю толщу, производя выкол в заднем своде. Затем конец нити переводили в боковой свод слева, иглой прокалывали слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде на уровне первого вкола. Концы нити брали на зажим. Вторую нить проводили также через всю толщу шейки матки, делая вкол на 0,5 см слева от средней линии. Конец второй нити переводили в боковой свод справа, затем прокалывали слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде. Концы нитей затягивали и завязывали узлами в переднем своде [6]. Швы с шейки матки снимали в 37 недель беременности или при дородовом излитии околоплодных вод, начале первого периода родов.

Все пациентки групп IV и V с момента постановки диагноза ИЦН до 34 недель получали интравагинально Рg 200 мг/сут 1 раз в день перед сном.

Пациенткам группы VI при постановке диагноза ИЦН не проведена коррекция вследствие отказа от медицинского вмешательства либо наличия противопоказаний для установки пессария или наложения швов (острая вульвовагинальная инфекция).

2.3 Методы клинических, параклинических, лабораторных исследований

Клинические методы. Каждая пациентка была подвергнута общему исследованию, в который входил осмотр акушера-гинеколога, терапевта, окулиста, стоматолога, отоларинголога, при необходимости – узких специалистов, таких как невролог, кардиолог, гематолог, и специальному акушерскому исследованию.

Осмотр новорожденных осуществлялся врачом-неонатологом на первой – пятой минуте жизни с оценкой по шкале Апгар и в динамике пребывания в стационаре на момент выписки. При рождении интерпретация результатов осуществлялась по шкале Н.П. Шабалова (2004): 7-10 баллов – нормальное состояние новорожденного, 4-6 баллов – умеренная асфиксия, 1-3 балла – тяжелая асфиксия [7].

Выявленная патология классифицировалась согласно МКБ X пересмотра. Оценивалось расстройство неврологического статуса, внутриутробное инфицирование и его реализация, бронхолегочная патология, сердечно-сосудистая патология, заболевания крови, эндокринная патология, гемолитическая болезнь новорожденного, врожденные пороки развития, недоношенность, гипотрофии, задержка внутриутробного развития.

Для оценки состояния новорожденных использованы УЗИ головного мозга, сердечно-сосудистой системы (по показаниям), ЭХО-КГ (по показаниям), ЭКГ.

Гормональные и иммунологические методы исследования. Для исследования уровня гормонов использовалась сыворотка крови беременных. В 18⁺⁰–20⁺⁶ неделю беременности у матери изучалось содержание уровня Pg, E2 и иммунологических показателей – иммуноглобулинов классов А и G к Pg, E2 и ЭХД ВаР. Кровь у матери забирали путем венепункции локтевой вены лежа, центрифугировалась в пробирке при 2000 оборотах продолжительностью 10 минут. Отсепарованную сыворотку в объеме 500 мкл разделяли по аликвотам, хранили в замороженном состоянии в морозильной камере с температурой (– 20⁰С) (срок хранения 3 месяца с даты забора крови).

Концентрацию E2 и Pg определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Принцип метода основан на конкуренции E2/Pg из измеряемой пробы и E2/Pg, меченного пероксидазой хрена, за центры связывания специфичных к E2/Pg антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета. Количество связавшегося конъюгата выявляли с помощью субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ). Интенсивность окраски продуктов ферментативной реакции окисления субстрата обратно пропорциональна концентрации E2/Pg, содержащегося в анализируемом образце.

Для определения уровня гормонов (E2 и Pg) в лунки иммунологического полистирольного планшета, сенсibilизированного антителами к гормону (E2/Pg), вносили в дублях калибровочные пробы (по 25 мкл при определении E2 и 20 мкл при определении Pg), начиная с минимальной концентрации. Затем в остальные лунки планшета вносили в дублях контрольную и исследуемую сыворотки (25 мкл при определении E2 и 20 мкл при определении Pg). Далее в дублях в лунки вносили по 100 мкл конъюгата E2/Pg с пероксидазой хрена, перемешивали на шейкере в течение 2–3 минут и инкубировали при 37°C в течение 1 ч.

В лунках полистирольного планшета в одной и той же последовательности располагались калибровочные пробы, контрольная сыворотка и исследуемые образцы и осуществлялась инкубация с конъюгатом. Далее следовало 4-х кратное промывание планшеты натрий-фосфатным буфером (PBS), который содержит Tween 20. Далее в лунки в дублях осуществлялось внесение 100 мкл субстратного буфера, который содержал ТМБ, и проводили инкубацию в течение 10–15 минут, после чего реакцию останавливали 100 мкл стоп-буфера в каждую лунку. Фотометром («Пикон», Россия) регистрировали оптическую плотность при длине волны 450 нм. Корреляция оптической плотности от концентрации E2/Pg в калибровочных пробах была отражена на графиках, построенных с помощью кусочно-линейного метода аппроксимации, по которым рассчитывались средние арифметические значения показателей оптической плотности контрольной сыворотки и исследуемых образцов и определялась концентрация E2/Pg.

Изучение содержания иммуноглобулинов А и G к E2, Pg и ВаР осуществлено с помощью неконкурентного ИФА. Антиген на полистирольных иммунологических планшетах представлял собой иммобилизованные конъюгаты ВаР, E2, Pg с бычьим сывороточным альбумином (БСА) в насыщении 2 мкг/мл. Получение конъюгата ВаР–БСА проведено по методу ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово.

Для определения IgA–антител к ВаР, E2, Pg сыворотку крови разводили блокирующим раствором в соотношении 1:20, иммуноглобулин G–антител – 1:100. После внесения в лунку 100 мкл разведенной сыворотки крови, проводили ее инкубацию при 37 °С на шейкере в течение 1 ч. Для проявления связавшихся иммуноглобулинов в лунки вносили по 100 мкл конъюгата антител кролика против иммуноглобулинов человека с пероксидазой хрена («Novex», США), затем проводили инкубацию при 37°С на шейкере в течение 1 ч. После каждого этапа инкубации планшеты промывали 4–5 раз PBS, содержащим 0,05% Tween 20. Регистрацию адсорбированных на планшете антител проводили с помощью субстратного буфера, содержащего ТМБ («Био Тест Системы», Россия), на фотометре («Пикон», Россия) при длине волны 450 нм. Уровни антител выражали в относительных единицах и вычисляли по отношению связывания антител с конъюгатом X–БСА (за вычетом фонового связывания с БСА) к БСА по формуле:

$$\text{IgA (G)}\text{--X} = (\text{OD}_{\text{X--БСА}} - \text{OD}_{\text{БСА}}) / \text{OD}_{\text{БСА}}$$

где X= ВаР, E2, Pg; OD_{X–БСА} – связывание антител с конъюгатом гаптен – БСА, OD_{БСА} – связывание с БСА. Таким образом, уровень антител показывает, во сколько раз связывание с гаптеном (ВаР, E2, Pg) превышает связывание с белком–носителем. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к. фарм. н. Е.Г. Поленок) (n = 350) [17].

Для прогнозирования ПР использовался стандартизированный тест Actim PARTUS (31921ETAC), который представляет собой качественный иммунохроматографический тест на полосках для обнаружения в цервикальном секрете во время беременности ПСИФР-1.

Для определения ПРПО при недоношенной беременности использовался стандартизованный тест AmniSure ROM, основанный на иммунохроматографическом определении амниотической жидкости во влагалищных выделениях беременной женщины *in vitro*. Тест содержит высокочувствительные моноклональные антитела, которые позволяют выявить человеческий плацентарный ПАМГ-1 амниотической жидкости.

Ультразвуковое исследование. Ультразвуковую цервикометрию проводили по стандартной методике при втором ультразвуковом скрининге в $18^{+0} - 20^{+6}$ недель беременности. Измерение осуществляли два врача ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, обладающие сертификатом Фонда Медицины Плода (FMF - Fetal Medicine Foundation), который выдается специалистам ультразвуковой диагностики в качестве доказательства их высокого профессионального уровня и соответствия требованиям данной организации при ежегодной сдаче теоретического экзамена и предоставления своих снимков, сделанных на реальном приеме. Ультразвуковую цервикометрию проводили в положении женщины лежа с опорожненным мочевым пузырем при увеличении ультразвукового изображения (изображение шейки матки занимало не менее 50–75% площади экрана аппарата УЗИ). Датчик передвигали в переднем влагалищном своде при минимальном его надавливании и измеряли длину сомкнутой части цервикального канала по прямой линии, проведенной от внутреннего зева к наружному. Измерения в количестве не менее 3-х проводили в течение 5 минут, выбирая для окончательного ответа наименьшие показатели [4]. Кроме того, оценивался биофизический профиль плода [98]. Методика цервикометрии представлена на Рисунке 4.

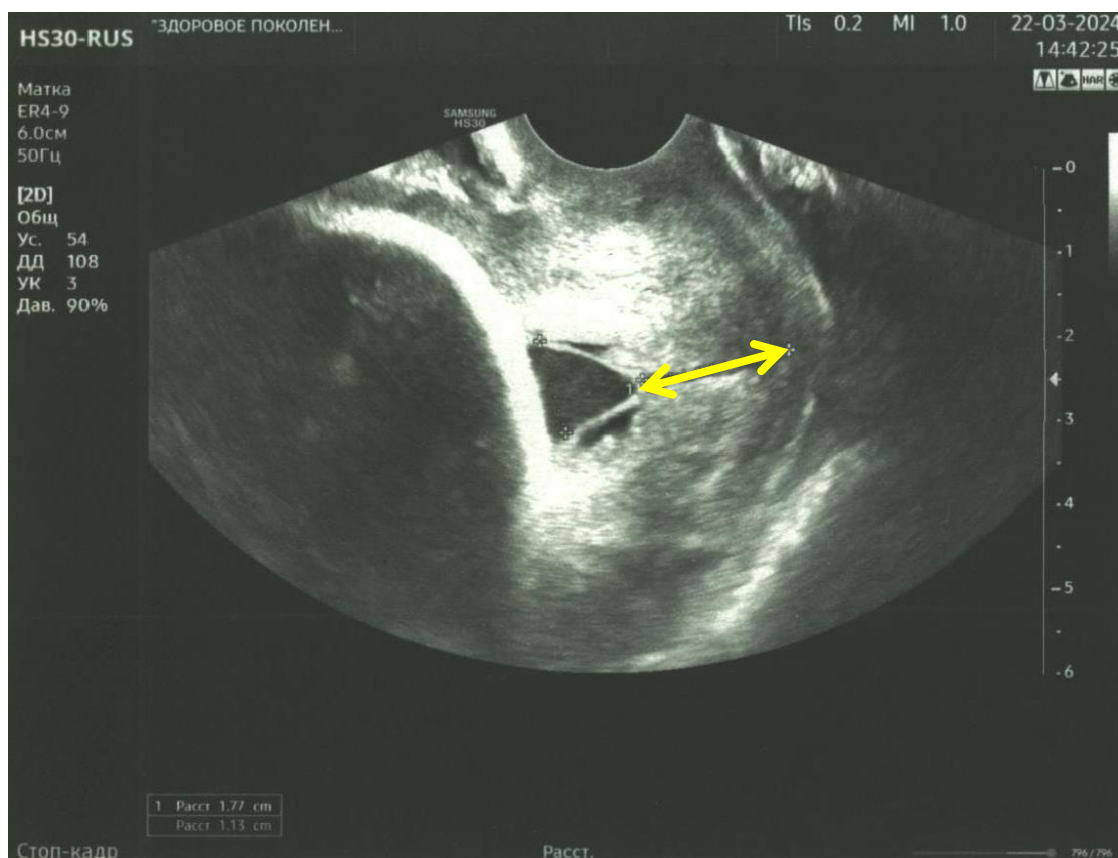


Рисунок 4 – Методика цервикометрии, Medison. Длина замкнутой части цервикального канала 11,3 мм (указана стрелкой)

2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы Softwa (Бельгия). Алгоритм статистического анализа был следующим [11]:

1. Проведение дескриптивного анализа (описательной статистики результатов исследования). Для групп описательной статистики были вычислены среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). На нормальность распределения переменные проверены с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка в зависимости от количества точек. Критический уровень значимости равен 5% ($p < 0,05$).

2. Сравнительный анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических критериев в зависимости от правильного или неправильного распределения.

3. Для сравнения более 2-х групп высчитывалось r тренда, при этом количественные показатели рассчитывались с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Полученное значение H сравнивали с критическим значением χ^2 Пирсона с числом степеней свободы $df = k-1$, где k – количество групп. При значении H равном или превышающем критическое значение χ^2 , различия между группами считались статистически значимыми ($p < 0,05$), нулевая статистическая гипотеза отвергалась, то есть принималась альтернативная гипотеза о существовании различий между группами. Тогда на следующем этапе проводились попарные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни.

4. Для оценки статистической значимости качественных признаков в 2-х группах использовали анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) – критерий χ^2 Пирсона. В случае, когда одно из ожидаемых значений составляло от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера. При критическом уровне значимости $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствовало точному значению уровня значимости p . Для оценки статистической значимости качественных признаков в 3-х и более группах использовали анализ таблиц сопряженности (4x2) – критерий χ^2 Пирсона.

5. Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения ПР применяли величину отношения шансов (ОШ).

6. Взаимосвязи между уровнями специфичных антител к БП, ЭС, ПГ определяли с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена r (при распределении признака, отличного от нормального). Значения коэффициента корреляции изменялись от -1 до 1 . Значения близкие к $1/-1$ характеризовались линейной зависимостью признаков друг от друга; значения, приближающиеся к нулю, характеризовались отсутствием связи между исследуемыми признаками. В

зависимости от значения r классификация силы корреляции оценивалась при $|r| \leq 0,25$ как корреляция слабой силы; при $0,25 < |r| < 0,75$ как корреляция умеренной силы; при $|r| \geq 0,75$ как корреляция сильной силы. В зависимости от знака (+ или -) перед r связь была положительной (прямой) или отрицательной (обратной). Определение доли изменчивости зависимости признаков друг от друга вычисляли с помощью доли объяснимой дисперсии по формуле $r^2 \times 100$ (%).

7. Определение порогового значения для лабораторных показателей проводилось с помощью ROC-кривых (ROC – Receive Operative Curve), для показателя оценивались оптимальные значения чувствительности и специфичности. Модель считалась достоверной при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой $> 0,7$. Прогностические модели строились с помощью бинарной логистической регрессии, оценка модели и поиск оптимального порога отсечения проводился с помощью ROC-анализа по принципам, описанным выше для количественного показателя.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью I–II группы

В 2021 году второй скрининг проведен у 11500 женщин, что составило 53,7% от всех беременных северного куста Кемеровской области, поставленных на диспансерный учет в связи с беременностью.

Далее из исследования были исключены 1894 женщины (359 многоплодных беременностей, 49 – с последующими с запоздалыми родами, 1486 женщин, отказавшихся от участия в исследовании).

Частота встречаемости ИЦН оценивалась у 9606 женщин и составила 5,0% (480/9606).

Пациентки с ИЦН ($n = 480$) составили I (основную) группу, пациентки без ИЦН ($n = 9126$) составили II группу (сравнения).

Социально-биологическая характеристика женщин сравниваемых групп представлена в Таблице 5.

Пациентки с ИЦН чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления ($p = 0,006$), имели высшее образование ($p = 0,042$), характеризовались большей массой тела ($p = 0,019$) и ИМТ ($p = 0,005$).

Частота экстрагенитальных заболеваний в представляемых группах показана в Таблице 6.

Таблица 5 — Социально-биологическая характеристика женщин сравниваемых групп, абс. (%)

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n = 480)	Группа II (без ИЦН) (n = 9126)	p
Семейное положение: регистрированный брак отсутствие регистрации одинокая	403 (83,9%) 72 (15,0%) 5 (1,1%)	8031 (88,0%) 1095 (12,0%) 0	0,415 0,535 0,317
Уровень образования: среднее среднее специальное неоконченное высшее высшее	71 (14,8%) 167 (34,8%) 25 (5,2%) 217 (45,2%)	1642 (18,0%) 4198 (46,0%) 1369 (15,0%) 1917 (31,0%)	0,568 0,114 0,019 0,042
Социальный статус: служащая рабочая учащаяся домохозяйка	223 (46,5%) 171 (35,6%) 23 (4,8%) 63 (13,1%)	3650 (40,0%) 3376 (37,0%) 1186 (13,0%) 914 (10,0%)	0,392 0,769 0,049 0,507
Проживание в благоустроенной квартире в частном доме	321 (66,9%) 159 (33,1%)	7666 (84,0%) 1460 (16,0%)	0,006 0,006
Активное курение	102 (21,3%)	1095 (12,0%)	0,087
Пассивное курение	84 (17,5%)	1186 (13,0%)	0,329
Рост, см Me (Q ₁ ; Q ₃)	165,3 (159,5;169,0)	165,0 (159,5;169,0)	0,589
Масса тела, кг Me (Q ₁ ; Q ₃)	72,0 (64,0;80,0)	66,5 (62,0; 75,0)	0,019
ИМТ, у.е. Me (Q ₁ ; Q ₃)	26,7 (23,8; 29,6)	24,6 (23,1;27,1)	0,005

Таблица 6 — Частота экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах, абс. (%)

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
Заболевания дыхательной системы	38 (7,9%)	821 (9,0%)	0,800
Заболевания ССС	110 (22,9%)	2099 (23,0%)	0,968
Эндокринные заболевания	77 (16,0%)	730 (8,0%)	0,082
Заболевания МВС	91 (19,0%)	1095 (12,0%)	0,172
Заболевания ЖКТ	105 (21,8%)	1460 (16,0%)	0,280
Заболевания системы крови (анемия)	187 (39,0%)	2099 (23,0%)	0,015
Заболевания ЦНС	13 (2,7%)	183 (2,0%)	0,651
Заболевания органа зрения	52 (10,8%)	1095 (12,0%)	0,825

Пациентки с ИЦН статистически значимо чаще страдали анемией ($p = 0,015$), частота других заболеваний в обеих группах существенно не различалась.

Сравнительные параметры характеристики менструальной функции женщин представленных групп показана в Таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика менструальной функции у пациенток с ИЦН и без ИЦН

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
Возраст менархе, лет Me (Q_1 ; Q_3)	13 (12;14)	13 (12;14)	0,081
Продолжительность цикла, дней Me (Q_1 ; Q_3)	28 (28;30)	30 (28;30)	< 0,0001
Продолжительность менструации, дней Me (Q_1 ; Q_3)	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	0,075
Дисменорея, абс. (%)	117 (24,4%)	821 (9,0%)	0,005

Анализ менструальной функции показал более короткую продолжительность менструального цикла ($p < 0,0001$) и более частое наличие дисменореи у пациенток с ИЦН ($p = 0,005$).

Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза отображены в Таблице 8.

Пациентки с ИЦН характеризовались более высоким паритетом беременности и более низким паритетом родов ($p < 0,0001$), более высокой частотой самопроизвольных выкидышей во II триместре беременности ($p < 0,0001$), ПР ($p < 0,0001$), СПЯ ($p < 0,0001$), заболеваний шейки матки (ASCUS, LSIL, HSIL с хирургическим вмешательством в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки) ($p = 0,028$).

Особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп представлена в Таблице 9.

Таблица 8 — Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза у пациенток с ИЦН и без ИЦН, абс. (%)

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
Возраст начала половой жизни, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	18 (16;18)	18 (17;19)	0,062
Количество беременностей, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4 (3; 5)	3 (3; 4)	< 0,0001
Количество первородящих	148 (30,8%)	1004 (11,0%)	< 0,001
Наличие в анамнезе			
Преждевременные роды	331 (68,9%)	0	< 0,001
С/выкидыш в I триместре	31 (6,5%)	1733 (19,0%)	0,012
С/ выкидыш во II триместре	379 (79,0%)	0	< 0,001
Аборт	173 (36,0%)	3833 (42,0%)	0,385
Неразвивающаяся беременность	104 (21,6%)	1643 (18,0%)	0,480
Прерывание беременности от 14 до 22 недель	17 (3,5%)	274 (3,0%)	0,701
Пузырный занос	21 (4,4%)	548 (6,0%)	0,517
Внематочная беременность	23 (4,8%)	548 (6,0%)	0,757
ВЗОМТ	58 (12,0%)	639 (7,0%)	0,228
СПЯ	136 (28,3%)	639 (7,0%)	< 0,001
Миома	52 (10,8%)	456 (5,0%)	0,118
Эндометриоз	60 (12,5%)	639 (7,0%)	0,158
Заболевания шейки матки	113 (23,5%)	1095 (12,0%)	0,028
Разрывы шейки матки в предыдущих родах	31 (6,5%)	183 (2,0%)	0,089

Таблица 9 — Особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп, абс. (%)

Осложнения беременности	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
ИЦН	480 (100,0%)	0	<0,001
Преэклампсия	43 (8,9%)	1186 (12,9%)	0,01
Гестационный сахарный диабет	46 (9,6%)	1186 (12,9%)	0,035
Кровотечение во время беременности	107 (22,3%)	913 (10%)	<0,001
Низкая плацентация	101 (21,0%)	3102 (34,0%)	<0,001
Предлежание плаценты	43 (8,9%)	183 (2,0%)	<0,001
Многоводие	77 (16,0%)	547 (6,0%)	<0,001
Плацентарная недостаточность:			
компенсированная	163 (34,0%)	2190 (24,0%)	<0,001
субкомпенсированная	215 (44,8%)	0	<0,001
Задержка роста плода	148 (30,8%)	1733 (19,0%)	<0,001
Острые респираторные заболевания	92 (19,2%)	1551 (16,9%)	0,219

В группе женщин с ИЦН выявлена статистически значимо более высокая частота нарушений плацентации (низкая плацентация, предлежание хориона в ранние сроки беременности), что сопровождалось достоверно более частым кровотечением во время беременности ($p < 0,001$). Кроме того, в группе ИЦН чаще наблюдалась плацентарная недостаточность ($p < 0,001$), задержка роста плода ($p < 0,001$), преэклампсия ($p = 0,01$) и, напротив, реже - гестационный сахарный диабет ($p = 0,035$).

Результаты цервикометрии и распределение женщин в исследуемых группах в зависимости от длины замкнутой части цервикального канала отображено в Таблице 10.

Таблица 10 — Распределение женщин исследуемых групп в зависимости от длины замкнутой части шейки матки, абс. (%)

Длина шейки матки	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
Более 35 мм	-	5658 (61,9%)	< 0,0001
34–30 мм	-	2920 (31,9%)	< 0,0001
29–25 мм	-	548 (6,0%)	< 0,0001
24–20 мм	471 (98,1%)	-	< 0,0001
19–15 мм	7 (1,5%)	-	< 0,0001
Менее 15 мм	2 (0,4%)	-	< 0,0001

Средняя длина шейки матки в I группе составила $23,3 \pm 1,5$ мм, во II группе — $35,31 \pm 4,3$ мм, $p = 0,008$. Длину шейки матки 24-20 мм имели подавляющее количество женщин I группы 471 (98,12%), длина шейки матки 19-15 мм зарегистрирована у 7 (1,46%) пациенток и бессимптомное укорочение шейки матки менее 15 мм выявлено только в 2 случаях ($p < 0,0001$).

Распределение женщин по срокам родоразрешения представлено в Таблице 11.

Таблица 11 — Распределение женщин с ИЦН и без ИЦН по срокам родоразрешения, абс. (%)

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n=480)	Группа II (без ИЦН) (n=9126)	p
Своевременные роды	96 (20,0%)	8853 (97,0%)	<0,001
Преждевременные роды, всего	384 (80,0%)	273 (3,0%)	<0,001
22 – 27 ⁺⁶ нед	24 (6,3%)	0	<0,001
28 – 31 ⁺⁶ нед	38 (9,9%)	0	<0,001
32 – 33 ⁺⁶ нед	54 (14,0%)	0	<0,001
34 – 36 ⁺⁶ нед	268 (69,8%)	273 (100,0%)	<0,001

В группе с ИЦН 20,0% родов были своевременные, в группе без ИЦН – 97,0%, а ПР, соответственно, 80,0% и 3,0% ($p < 0,001$). В обеих группах преобладали поздние ПР, однако в группе с ИЦН они регистрировались статистически значимо реже ($p < 0,001$).

Особенности течения родов у пациенток представленных групп отражены в таблице 12.

Таблица 12 — Особенности течения родов у пациенток с ИЦН и без ИЦН

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n = 480)	Группа II (без ИЦН) (n = 9126)	p
Аномалии родовой деятельности, абс. (%)	101 (21,0%)	1095 (12,0%)	<0,001
ПРПО, абс. (%)	240 (50,0%)	1460 (16,0%)	<0,001
Общая продолжительность родов, час Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,95 (1,0–8,9)	3,54 (1,0–8,37)	0,493
Длительность безводного периода, час Me (Q ₁ ; Q ₃)	6,2 (0,24–10,0)	0,71 (0–4,08)	<0,001
Кесарево сечение, всего плановое экстренное, абс. (%)	101 (21,0%) 5 (4,9%) 96 (95,1%)	913 (10,0%) 274 (30,0%) 639 (70,0%)	<0,001
Кровопотеря в родах, мл Me (Q ₁ ; Q ₃)	270 (200;800)	250 (200;600)	0,879

В группе женщин с ИЦН достоверно чаще регистрировались аномалии родовой деятельности, ПРПО, более длинный был безводный период ($p < 0,001$) и частота оперативного родоразрешения ($p < 0,001$).

Основные показания к оперативному родоразрешению в исследуемых группах представлены в Таблице 13.

Таблица 13 — Показания к кесареву сечению в исследуемых группах, абс. (%)

Показатели	Группа I (с ИЦН) (n=101)	Группа II (без ИЦН) (n=913)	p
Тяжелая преэклампсия	3 (2,9%)	28 (3,06)	0,958
Клинически узкий таз	19 (18,8%)	183 (20,0%)	0,769
Тазовое предлежание	6 (5,9%)	375 (40,99%)	<0,001
Предлежание плаценты	4 (3,9%)	9 (0,99%)	0,012
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4 (3,9%)	32 (3,5%)	0,815
Аномалии родовой деятельности	33 (32,7%)	97 (10,6%)	<0,001
Гипоксия плода	19 (18,9%)	135 (14,8%)	0,285
Сочетанные относительные показания	19 (18,9%)	123 (13,4%)	0,143

Основными показаниями к абдоминальному оперативному родоразрешению в группе пациенток с ИЦН явились клинически узкий таз, аномалии родовой деятельности, усугубление гипоксии плода в процессе родовой деятельности и сочетанные акушерские показания. Достоверно чаще, чем в группе женщин без ИЦН встречались предлежание плаценты ($p = 0,012$) и аномалии родовой деятельности ($p < 0,001$). В группе женщин без ИЦН достоверно чаще встречались такие показания, как тазовое предлежание плода ($p < 0,001$).

Таким образом, пациентки с ИЦН чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления, характеризовались большей массой тела и ИМТ, значимо чаще страдали анемией. Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток с ИЦН отличался более короткой продолжительностью менструального цикла, более частым наличием дисменореи, более высоким паритетом беременности и более низким паритетом родов, более высокой частотой

самопроизвольных выкидышей во II триместре беременности и ПР. Среди гинекологических заболеваний статистически значимо чаще регистрировались СПЯ, ASCUS, LSIL, HSIL, а также хирургические вмешательства в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки.

Пациентки с ИЦН значимо чаще имели такие осложнения беременности, как, низкая плацентация и предлежание плаценты, что сопровождалось достоверно более частыми кровотечениями во время беременности. Кроме того, у пациенток с ИЦН чаще наблюдалась плацентарная недостаточность, задержка роста плода и преэклампсия. У 80% пациенток с ИЦН зарегистрированы ПР, в 2/3 случаях – поздние. Среди осложнений родов в группе женщин с ИЦН достоверно чаще регистрировались аномалии родовой деятельности и ПРПО. Беременные с ИЦН имели более продолжительный безводный период, в два раза чаще родоразрешались операцией кесарева сечения.

3.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью III группы

В независимую выборку включено 786 пациентки, проходившие цервикальный скрининг в сроки беременности 18^{+0} – 20^{+6} недель беременности (III группа).

Социально-биологическая характеристика женщин исследуемой группы отражена в Таблице 14.

Пациентки чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления, имели высшее образование, активное и пассивное курение.

Частота экстрагенитальных заболеваний в представленной группе показана в Таблице 15.

Таблица 14 — Социально-биологическая характеристика женщин III группы, абс. (%)

Показатели	Группа III (n = 786)
Семейное положение: регистрированный брак отсутствие регистрации одинокая	611 (77,7%) 109 (13,9%) 66 (8,4%)
Уровень образования: среднее среднее специальное неоконченное высшее высшее	116 (14,8%) 280 (35,6%) 45 (5,7%) 345 (43,9%)
Социальный статус: служащая рабочая учащаяся домохозяйка	365 (46,4%) 280 (35,6%) 38 (4,8%) 103 (13,2%)
Проживание в благоустроенной квартире в частном доме	525 (66,8%) 261 (33,2%)
Активное курение	166 (21,1%)
Пассивное курение	138 (17,6%)
Рост, см Me (Q ₁ ; Q ₃)	165,3 (159,5; 169,0)
Масса тела, кг Me (Q ₁ ; Q ₃)	72,0 (64,0; 80,0)
ИМТ, у.е. Me (Q ₁ ; Q ₃)	26,7 (23,8; 29,6)

Таблица 15 — Частота экстрагенитальных заболеваний в исследуемой группе, абс. (%)

Показатели	Группа III (n = 786)
Заболевания дыхательной системы	63 (8%)
Заболевания ССС	179 (22,8%)
Эндокринные заболевания	125 (15,9%)
Заболевания МВС	151 (19,2%)
Заболевания ЖКТ	176 (22,4%)
Заболевания системы крови (анемия)	308 (39,2%)
Заболевания ЦНС	22 (2,8%)
Заболевания органа зрения	85 (10,8%)

Пациентки значительно чаще страдали анемией, заболеваниями ЖКТ, ССС и МВС.

Сравнительные параметры характеристики менструальной функции женщин представленной группы показаны в Таблице 16.

Таблица 16 — Характеристика менструальной функции у пациенток, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	Группа III А (n = 786)
Возраст менархе, лет	13 (12;14)
Продолжительность цикла, дней	28 (28;30)
Продолжительность менструации, дней	5,0 (4,0;5,0)
Дисменорея, абс. (%)	61 (24,4%)

Анализ менструальной функции показал наличие дисменореи у пациенток в каждом четвертом случае.

Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза исследуемой группе женщин отображены в Таблице 17.

Пациентки характеризовались высоким паритетом беременности и низким паритетом родов, высокой частотой ПР, самопроизвольных выкидышей в I и во II триместре беременности, а также высокой частотой гинекологической патологии, такой как ВЗОМТ, СПЯ, миомы, эндометриоз, заболевания шейки матки (ASCUS, LSIL, HSIL с хирургическим вмешательством в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки).

Особенности течения беременности у пациенток исследуемой группы представлена в Таблице 18.

Таблица 17 — Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза у пациенток, абс. (%)

Показатели	Группа III (n = 786)
Возраст начала половой жизни, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	18 (16;18)
Количество беременностей, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4 (3; 5)
Количество первородящих	244 (31,0%)
Наличие в анамнезе	
Преждевременные роды	540 (68,7%)
С/выкидыш в I триместре	50 (6,4%)
С/ выкидыш во II триместре	622 (79,1%)
Аборт	283 (36,0%)
Неразвивающаяся беременность	170 (21,6%)
Прерывание беременности от 14 до 22 недель	28 (3,6%)
Пузырный занос	35 (4,4%)
Внематочная беременность	38 (4,8%)
ВЗОМТ	94 (12,0%)
СПЯ	223 (28,4%)
Миома	85 (10,8%)
Эндометриоз	97 (12,3%)
Заболевания шейки матки	185 (23,5%)
Разрывы шейки матки в предыдущих родах	50 (6,4%)

Таблица 18 — Особенности течения беременности у пациенток исследуемой группы, абс. (%)

Осложнения беременности	Группа III (n = 786)
ИЦН	250 (31,8%)
Преэклампсия	72 (9,2%)
Гестационный сахарный диабет	76 (9,7%)
Кровотечение во время беременности	176 (22,4%)
Низкая плацентация	167 (21,2%)
Предлежание плаценты	72 (9,2%)
Многоводие	126 (16,0%)
Плацентарная недостаточность:	
компенсированная	270 (34,4%)
субкомпенсированная	352 (44,8%)
Задержка роста плода	242 (30,8%)
Острые респираторные заболевания	151 (19,2%)

В исследуемой группе женщин 31,8% было с ИЦН. Кроме этого, выявлена высокая частота нарушений плацентации (низкая плацентация, предлежание хориона в ранние сроки беременности), что сопровождалось более частым кровотечением во время беременности. В группе женщин наблюдалась высокая частота плацентарной недостаточности, ЗРП, многоводия.

Результаты цервикометрии и распределение женщин в исследуемой группе в зависимости от длины замкнутой части цервикального канала отображено в Таблице 19.

Таблица 19 — Распределение женщин исследуемых групп в зависимости от длины замкнутой части шейки матки, абс. (%)

Длина шейки матки	Группа III (n = 786)
Более 35 мм	332 (42,2%)
34–30 мм	172 (21,9%)
29–25 мм	14 (1,8%)
24–20 мм	259 (33,0%)
19–15 мм	7 (0,9%)
Менее 15 мм	2 (0,2%)

Большее количество пациенток имело длину шейки матки более 35 мм, 34,0% женщин имели ИЦН.

Таким образом, пациентки исследуемой группы чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления, имели высшее образование, среди них в большем количестве находились активные и пассивные курильщицы. Акушерско-гинекологический анамнез отличался частым наличием дисменореи, высоким паритетом беременности и низким паритетом родов, высокой частотой самопроизвольных выкидышей в I и во II триместре беременности и ПР. Среди гинекологических заболеваний чаще отмечались ВЗОМТ, СПЯ, миома, эндометриоз, ASCUS, LSIL, HSIL, хирургические вмешательства в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки.

3.3 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью IV–VI группы

На IV этапе проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» у 250 беременных пациенток с высоким риском ПР, оцененным с применением разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности».

IV группа пациенток ($n = 100$) получала лечение с применением вагинального Pg и разгрузочного акушерского куполообразного пессария со срока 18^{+0} – 20^{+6} недель беременности.

V группа пациенток ($n = 100$) получала лечение с применением вагинального Pg и серкляжа по методике А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой.

Распределение пациенток в группу IV и V проводилось случайным способом в пропорции 1:1. Тест на случайность выполнялся по методу Уалда-Вольфовица.

VI группа пациенток (контрольная) ($n = 50$) не получала лечения ИЦН в связи с отказом беременных от каких-либо вмешательств.

Социально-биологическая характеристика женщин представленных групп отражена в Таблице 20.

Семейное положение женщин и уровень образования в представленных группах свидетельствовали об отсутствии различий. Установлены различия по социальному статусу: среди пациенток в группе пессариев (IV группа) было меньше служащих и больше рабочих относительно группы с серкляжем. Доля курящих женщин была больше в группах женщин с установленным пессарием (IV группа).

Частота экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах отражена в Таблице 21.

Таблица 20 — Социально-биологическая характеристика пациенток, абс. (%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Семейное положение: регистрированный брак отсутствие регистрации одинокая	85 (85,0%) 15 (15,0%) 1 (1,0%)	84 (84,0%) 14 (14,0%) 2 (2,0%)	41 (82,0%) 8 (16,0%) 1 (2,0%)	0,844
Уровень образования: среднее среднее специальное неоконченное высшее высшее	16 (16,0%) 36 (36,0%) 3 (3,0%) 45 (45,0%)	10 (10,0%) 31 (31,0%) 5 (5,0%) 52 (52,0%)	11 (22,0%) 20 (40,0%) 5 (10,0%) 14 (28,0%)	0,707
Социальный статус: служащая рабочая учащаяся домохозяйка	38 (38,0%) 39 (39,0%) 3 (3,0%) 20 (20,0%)	55 (55,0%) 29 (29,0%) 4 (4,0%) 12 (12,0%)	23 (46,0%) 21 (42,0%) 5 (10,0%) 1 (2,0%)	0,032 p4-5= 0,016 p4-6= 0,348 p5-6=0,299
Проживание в благоустроенной квартире в частном доме	71 (71,0%) 29 (29,0%)	65 (65,0%) 35 (35,0%)	31 (62,0%) 19 (38,0%)	0,428 p4-5= 0,364 p4-6= 0,266 p5-6= 0,719
Активное курение	25 (25,0%)	20 (20,0%)	8 (8,0%)	0,016 p4-5= 0,398 p4-6= 0,295 p5-6= 0,015
Пассивное курение	19 (19,0%)	18 (18,0%)	7 (14,0%)	0,695
Рост, см Me (Q ₁ ; Q ₃)	164,5 (159,5;169,0)	165,0 (160,0;168,5)	166,5 (162,0;169,0)	0,589
Вес, кг Me (Q ₁ ; Q ₃)	72,0 (64,0;80,0)	70,0 (68,0;76,0)	73,5 (64,8; 80,0)	0,624
ИМТ, у.е. Me (Q ₁ ; Q ₃)	26,7 (23,8; 29,6)	26,6 (24,8; 27,9)	26,8 (24,0;29,4)	0,568

В исследуемых группах отсутствовали статистически значимые различия в частоте экстрагенитальных заболеваний. В структуре экстрагенитальных заболеваний преобладала анемия, которая регистрировалась в 36–44% в группах.

Сравнительная характеристика характера менструальной функции женщин сравниваемых групп представлена в Таблице 22.

Анализ менструальной функции показал отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Таблица 21 — Частота экстрагенитальных заболеваний, абс. (%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Заболевания дыхательной системы	7 (7,0%)	8 (8,0%)	5 (10,0%)	0,557
Заболевания ССС	24 (24,0%)	22 (22,0%)	11 (22,0%)	0,889
Эндокринные заболевания	16 (16,0%)	15 (15,0%)	9 (18,0%)	0,127
Заболевания МВС	20 (20,0%)	17 (17,0%)	11 (22,0%)	0,373
Заболевания ЖКТ	24 (24,0%)	20 (20,0%)	12 (12,0%)	0,223
Заболевания системы крови (анемия)	40 (40,0%)	36 (36,0%)	22 (44,0%)	0,437
Заболевания ЦНС	3 (3,0%)	2 (2,0%)	2 (4,0%)	0,806
Заболевания органа зрения	12 (12,0%)	10 (10,0%)	5 (10,0%)	0,967

Таблица 22 — Характеристика менструальной функции, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Возраст менархе, лет	13 (12;14)	13 (12;14)	13 (13;14)	0,081
Продолжительность цикла, дней	28 (28;30)	28 (28;30)	28 (28;30)	0,588
Продолжительность менструации, дней	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (4,0;5,0)	0,142
Дисменорея, абс. (%)	26 (26%)	25 (25%)	10 (20%)	0,314

Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза отображены в Таблице 23.

Анализ возраста начала половой жизни, брачности пациенток, частоты гинекологических заболеваний, операций на шейке матки показал отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами. Первородящие женщины составили от 26 до 33% в группах. Пациентки IV–VI групп имели высокую частоту ПР 67–74%, самопроизвольных выкидышей – 72–79%. Все

пациентки IV и V групп и почти все пациентки VI группы имели в анамнезе прерывание двух и более беременностей. Пациентки IV группы имели более высокий паритет беременности относительно V и VI групп, более высокую частоту абортов – 51%.

Таблица 23 — Особенности половой функции, репродуктивного и гинекологического анамнеза, абс. (%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Возраст начала половой жизни, года, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	18 (16;18)	18 (17;18)	18 (17;20)	0,062
Количество беременностей, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	4 (3; 5)	3 (3; 5)	3 (3; 4)	0,866 p4-5=0,710 p4-6= 0,890 p5-6= 1,000
Количество первородящих	32 (32,0%)	33 (33,0%)	13 (26,0%)	0,570
Наличие в анамнезе:				
Преждевременные роды	68 (68,0%)	67 (67,0%)	37 (74,0%)	0,350
Прерывание 2-х и более беременностей	100 (100,0%)	100 (100,0%)	48 (96,0%)	1,000
Выкидыш в I триместре	8 (8,0%)	8 (8,0%)	0	0,006 p4-5=1,0 p4-6= 0,004 p5-6= 0,004
Выкидыш во II триместре	79 (79,0%)	83 (83,0%)	36 (72,0%)	0,250
Аборт	51 (51,0%)	28 (28,0%)	11 (22,0%)	0,019 p4-5=0,005 p4-6=0,0003 p5-6= 0,338
Неразвивающаяся беременность	19 (19,0%)	26 (26,0%)	9 (18,0%)	0,536
Прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель	2 (2,0%)	6 (6,0%)	1 (2,0%)	0,972
Пузырный занос	5 (5,0%)	5 (5,0%)	1 (2,0%)	0,880
Внематочная беременность	5 (5,0%)	6 (6,0%)	1 (2,0%)	0,953
ВЗОМТ	12 (12,0%)	11 (11,0%)	7 (14,0%)	0,312
СПЯ	29 (29,0%)	27 (27,0%)	15 (30,0%)	0,784
Миома	10 (10,0%)	11 (11,0%)	6 (12,0%)	0,225
Эндометриоз	13 (13,0%)	11 (11,0%)	7 (14,0%)	0,816
Заболевания шейки матки	23 (23,0%)	25 (25,0%)	11 (22,0%)	0,784

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Операции на шейке матки	8 (8,0%)	13 (13,0%)	6 (12,0%)	0,694
Разрывы шейки матки в предыдущих родах	6 (6,0%)	6 (6,0%)	4 (8,0%)	0,240

Особенности течения настоящей беременности в исследуемых группах отражены в таблице 24.

Таблица 24 — Особенности течения настоящей беременности, абс.(%)

Показатели	Группа IV Корекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Гестационный сахарный диабет	10 (10,0%)	9 (9,0%)	5 (5,0%)	0,448
Кровотечение во время беременности	24 (24,0%)	20 (20,0%)	12 (24,0%)	0,123
Многоводие	16 (16,0%)	14 (14,0%)	10 (20,0%)	0,066
Операции во время беременности	2 (2,0%)	1 (1,0%)	0	0,106
Низкая плацентация	27 (27,0%)	16 (16,0%)	10 (20,0%)	0,05 p1-2=0,059 p1-3= 0,106 p2-3= 0,002
Предлежание плаценты	20 (20,0%)	0	3 (6,0%)	<0,001 p1-2<0,001 p1-3= 0,025 p2-3= 0,014
Преэклампсия	11 (11,0%)	7 (7,0%)	5 (10,0%)	0,596
Плацентарная недостаточность: компенсированная субкомпенсированная	37 (37,0%) 38 (38,0%)	34 (34,0%) 42 (42,0%)	15 (30,0%) 32 (64,0%)	0,325
Синдром задержки роста плода	35 (35,0%)	27 (27,0%)	15 (30,0%)	0,451
Острые респираторные заболевания во время беременности	21 (21,0%)	14 (14,0%)	13 (13,0%)	0,828

По течению настоящей беременности в IV группе (группа pessaries) выявлена более высокая частота нарушения плацентации (низкая плацентация, предлежание хориона в ранние сроки беременности).

Резюме. Таким образом, пациентки с ИЦН закономерно отличаются отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и имеют более высокий паритет беременностей и низкий паритет родов, более высокую частоту самопроизвольных поздних выкидышей, ПР, хирургических вмешательств по поводу заболеваний шейки матки, а также СПЯ. Заслуживает внимания, что беременные с ИЦН чаще проживают в частном секторе с наличием печного отопления и имеют более высокий ИМТ.

Пациентки с высоким риском ПР, в отличие от пациенток низкого риска ПР, чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления, имели высшее образование, среди них в большем количестве находились активные и пассивные курильщицы. Акушерско-гинекологический анамнез отличался более короткой продолжительностью менструального цикла, более частым наличием дисменореи, более высоким паритетом беременности и более низким паритетом родов, более высокой частотой самопроизвольных выкидышей в I и во II триместре беременности и ПР. Среди гинекологической патологии чаще отмечались ВЗОМТ, СПЯ, миома, эндометриоз, ASCUS, LSIL, HSIL с хирургическим вмешательством (в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки)

Пациентки высокого риска ПР, вошедшие в группы коррекции, сопоставимы по медико-биологическим показателям, что позволяет оценить эффективность применяемых у них лечебных мероприятий.

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ, ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

4.1 Распространенность истмико-цервикальной недостаточности и клинико-анамнестические факторы риска преждевременных родов в крупном промышленном регионе (на примере Кемеровской области)

Частота встречаемости ИЦН в крупном промышленном регионе оценивалась у пациенток экспертного центра, созданного на базе поликлиники КОДКБ им. Ю.А. Атаманова, осуществляющего цервикальный скрининг у беременных женщин северного куста Кемеровской области (Кузбасса).

Факторы риска ПР изучены у 9606 беременных женщин с одноплодной беременностью крупного промышленного региона - Кемеровской области (Кузбасса).

Доля своевременных родов (37^{+0} – 41^{+6} недель) составила 93,73% (10779/11500), преждевременных родов (22^{+0} – 36^{+6} недель) – 5,84% (672/11500), запоздалых родов (42^{+0} недель) – 0,43% (49/11500).

Распределение ПР по срокам родоразрешения представлено на Рисунке 5.

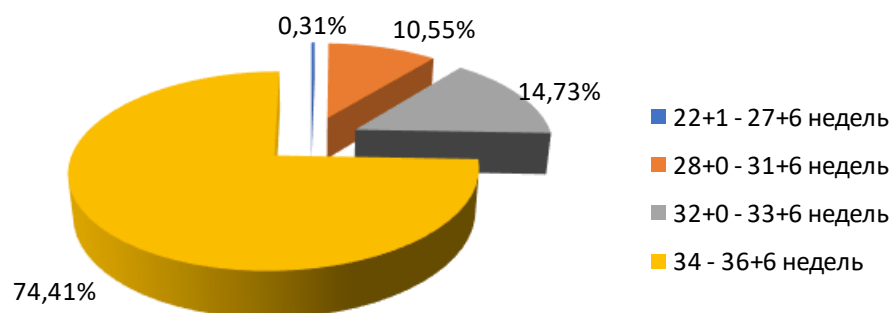


Рисунок 5 — Распределение ПР по срокам родоразрешения (n = 9606)

Из 672 ПР в структуре преобладали поздние ПР – 500, роды в $32^{+0}-33^{+6}$ недель зарегистрированы в 99 случаях, в срок $28^{+0}-31^{+6}$ недель в 70, в сроке $22^{+0}-27^{+6}$ – в 3 случаях.

Принимая во внимание небольшую долю очень ранних ПР, для дальнейшей статистической обработки мы объединили их с группой $28^{+0}-31^{+6}$ недель в единую группу $22^{+1}-31^{+6}$ неделя беременности.

Соотношение ПР между спонтанными и индуцированными, а также процент спонтанных ПР с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), отображены на Рисунке 6.

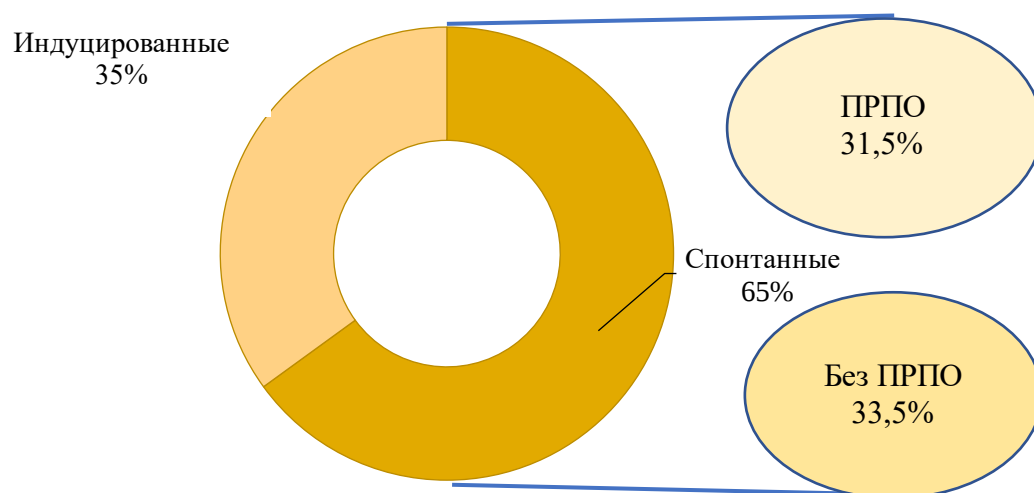


Рисунок 6 — Соотношение между спонтанными и индуцированными ПР (n = 672)

Показано, что в структуре преобладают спонтанные ПР, доля индуцированные ПР – почти в 2 раза меньше.

Одномерный логистический регрессионный анализ факторов риска ПР представлен в Таблице 25.

Таблица 25 — Одномерный логистический регрессионный анализ факторов риска ПР, ОШ (95% ДИ)

Факторы	Группа ПР n = 672	Группа СР n = 8934	ОШ (95% ДИ)
Возраст матери			
Менее 20 лет	26 / 672 (3,9%)	206 / 8934 (2,3%)	1,730 (1,142–2,623)
20–34 года	557 / 672 (82,9%)	7951 / 8934 (89,0%)	0,599 (0,485–0,740)
≥ 35 лет	89 / 672 (13,2%)	777 / 8934 (8,7%)	1,603 (1,267–2,027)
Активное курение	224 / 672 (25,0%)	1072 / 8934 (12,0%)	3,667 (3,086–4,358)
Паритет			
Первородящие	356 / 672 (52,9%)	4254 / 8934 (47,6%)	1,239 (1,059–1,450)
≥ 2 родов	316 / 672 (47,1%)	4680 / 8934 (52,4%)	0,08 (0,69–0,944)
Укорочение шейки матки менее 25 мм в 18–20 ⁺⁶ недель	7 / 672 (1,0%)	1 / 8934 (0,01%)	94,032 (11,552–765,431)
Гипертензивные расстройства	74 / 672 (11,0%)	447 / 8934 (5,0%)	2,35 (1,812–3,036)
Гестационный сахарный диабет	67 / 672 (10,0%)	1161 / 8934 (13,0%)	0,741 (0,572–0,961)
Внутрипеченочный холестаз	15 / 672 (2,2%)	45 / 8934 (0,5%)	4,51 (2,501–8,133)
Анемия	269 / 672 (40,0%)	2054 / 8934 (23,0%)	2,234 (1,9–2,627)
Хориоамнионит	8 / 672 (1,2%)	36 / 8934 (0,4%)	2,978 (1,379–6,433)
Предлежание плаценты	134 / 672 (20,0%)	357 / 8934 (4,0%)	5,984 (4,817–7,433)
ПОНРП	4 / 672 (0,6%)	1 / 8934 (0,01%)	53,491 (5,97–479,273)
Дистресс плода	235 / 672 (35,0%)	1697 / 8934 (19,0%)	2,293 (1,94–2,71)

В результате одномерного логистического регрессионного анализа факторов риска ПР установлено, что возраст женщины менее 20 и более 35 лет, активное курение, первые роды, наличие гипертензивных расстройств, внутрипеченочного холестаза, анемии, предлежания плаценты, ПОНРП, дистресса плода является фактором риска ПР. При этом следует отметить, что при ретроспективной оценке

частота укорочения шейки матки 25 мм и менее в сроке 18⁺⁰ – 20⁺⁶ недель регистрировалась у 1,0% женщин с реализованными в последствии ПР, а у женщин со своевременными родами – только у 0,01% ($p < 0,001$). Тем не менее установлено, что именно укорочение шейки матки является наиболее значимым фактором риска ПР – ОШ 94,032; 95% ДИ: 11,552–765,431.

В Таблице 26 показаны результаты полиномиальной логистической регрессии, которая включала все независимые факторы риска одноплодных ПР в зависимости от срока беременности (22⁺⁰–31⁺⁶ недель, 32⁺⁰ до 33⁺⁶ недель и 34⁺⁰ до 36⁺⁶ недель) в сравнении со своевременными родами.

Таблица 26 — Факторы риска экстремально ранних и ранних преждевременных и поздних ПР (многомерный логистический регрессионный анализ), ОШ (95% ДИ)

Факторы	ПР		
	22 ⁺⁰ –31 ⁺⁶ недель (n = 73)	32 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ недели (n = 99)	34 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ недель (n = 500)
Возраст матери			
Менее 20 лет	2,084 (1,65–2,63)	2,197 (1,81–2,67)	1,437 (1,29–1,60)
20–34 года	1,000	1,000	1,000
≥ 35 лет	1,396 (1,21–1,61)	1,167 (1,02–1,33)	1,204 (1,13–1,28)
Активное курение	2,822 (2,17–3,66)	2,784 (2,14–3,62)	2,822 (2,17–3,66)
Паритет			
Первородящие	1,369 (1,24–1,51)	1,332 (1,22–1,46)	1,218 (1,17–1,27)
Гипертензивные расстройства	3,564 (2,93–4,34)	4,418 (3,77–5,17)	3,044 (2,79–3,33)
Внутрипеченочный холестаз	1,384 (0,77–2,50)	3,056 (2,15–4,35)	5,763 (5,05–6,58)
Анемия	1,240 (0,90–1,72)	1,582 (1,21–2,07)	1,096 (0,94–1,28)
Хориоамнионит	11,06 (8,74–14,02)	3,023 (2,12–4,31)	2,247 (2,15–2,34)
Предлежание плаценты	40,04 (32,0–50,09)	13,85 (10,28–18,65)	9,37 (7,77–11,29)
ПОНРП	41,52 (25,89–66,58)	32,06 (20,27–50,7)	11,67 (7,99–17,02)
Дистресс плода	1,487 (1,23–1,80)	1,477 (1,25–1,746)	1,061 (0,97–1,161)
Укорочение шейки матки менее 25 мм	67,165 (7,84–575,75)	13,433 (0,84–215,01)	13,433 (0,84–215,01)

Наиболее значимыми факторами риска ПР в сроке беременности менее 32 недель были ПОНРП (ОШ = 41,52; 95% ДИ: 25,89–66,58), предлежание плаценты

(ОШ = 40,04; 95% ДИ: 32,00–50,09), укорочение шейки матки (ОШ = 67,17; 95% ДИ: 7,84–575,75) и хориоамнионит (ОШ = 11,06; 95% ДИ: 8,74–14,02); в сроке беременности 32⁺⁰–33⁺⁶ недели - укорочение шейки матки менее 25 мм (ОШ 13,43; 95% ДИ: 0,84–215,01) и предлежание плаценты (ОШ 13,85; 95% ДИ: 0,84–22,01); в сроке беременности 34⁺⁰–36⁺⁶ недель – укорочение шейки матки менее 25 мм (ОШ 13,43; 95% ДИ: 0,84–215,01), ПОНРП (ОШ 11,67; 95% ДИ: 7,99–17,02), предлежание плаценты (ОШ 9,37; 95% ДИ: 7,77–11,29), внутрипеченочный холестаз (ОШ 5,763; 95% ДИ: 5,05–6,58).

Влияние на риск ПР предлежания плаценты, ПОНРП, хориоамнионита уменьшалось с увеличением гестационного возраста.

Активное курение повышало риск ПР во всех категориях гестационного срока. Самое высокое ОШ старшего материнского возраста было для ПР в сроке <32 недель беременности, гипертензивных расстройств, анемии и раннего возраста матери – для ПР в 32⁺⁰–33⁺⁶ недели.

Внутрипеченочный холестаз беременных был более сильным предиктором ПР в сроке 32⁺⁰–33⁺⁶ недели (ОШ = 5,763; 95% ДИ: 5,05–6,58), чем в других подгруппах ПР.

Анемия была достоверно связана только с ПР в 32⁺⁰–33⁺⁶ недели. Дистресс плода был в значительной степени связан с ранними и умеренными ПР.

Ретроспективный дизайн исследования обуславливает определенные ограничения в получении данных. Так, не получено статистически значимого влияния на риск ПР в отношении таких факторов риска, как экстракорпоральное оплодотворение, инфекций во время беременности, антифосфолипидного синдрома, питания матери, неблагоприятного образа жизни во время беременности и влияния психологических факторов.

Таким образом, различные подгруппы ПР имели разные профили риска и разные ОШ факторов риска, что подчеркивает необходимость дифференцированного выбора стратегий, с одной стороны, и поиска новых возможных предикторов ПР, с другой. Однако наиболее значимым фактором риска осложнения беременности, которое имеет самые неблагоприятные последствия в

отношении младенческой смертности и последующей инвалидности - экстремально ранних и ранних спонтанных ПР, является наличие ИЦН (укорочение шейки матки 25 мм и менее). Укорочение шейки матки, согласно одномерному логистическому регрессионному анализу, повышает риск ПР, в целом в 94 раза, а экстремально ранних и ранних ПР согласно многомерному логистическому регрессионному анализу, в 67 раз, однако ИЦН в сроке 18^{+0} – 20^{+6} недель регистрировалась только у 1,0% женщин с ПР. На основании вышеизложенного следует заключить, что применение цервикометрии, как единственного прогностического фактора ПР, является явно недостаточным для распределения беременных в группу риска, и обосновать необходимость продолжения поиска дополнительных предикторов ПР.

4.2 Содержание эстрадиола, прогестерона, иммуноглобулинов классов А и G к бензо[а]пирену и половым стероидам у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

Принимая во внимание, что доказанным фактором риска неблагоприятных исходов беременности и родов является воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, проведен анализ уровня E2, Pg и антител иммуноглобулинов классов А и G к данным гормонам и ВаР у 250 пациенток с ИЦН (согласно ультразвуковым критериям в 18^{+0} – 20^{+6} неделю гестации) и у 100 женщин без ИЦН.

Для исследования содержания гормонов использовалась сыворотка крови беременных в 18^{+0} – 20^{+6} неделю беременности. Концентрацию E2 и Pg определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА - Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Изучение содержания иммуноглобулинов А и G к E2, Pg и ВаР осуществлено с помощью неконкурентного ИФА.

Уровни E2, Pg и иммуноглобулинов классов А и G к данным гормонам и ВаР в исследуемых группах отображены в Таблице 27.

Таблица 27 — Уровни E2, Pg и антител иммуноглобулинов классов А и G к E2, Pg и BaP в исследуемых группах

Параметр	Группа I с ИЦН (n=250)	Группа II без ИЦН (n=100)	p
E2, пг/мл	11460 (8465; 14562,5)	9880 (7970; 13215)	0,140
Pg, нмоль/л	146,2 (137; 164,3)	164,7 (142,5; 195,5)	0,026
IgA- E2, у.е.	2,1 (1,5; 3,2)	1,7 (1,3; 2,2)	0,0005
IgA - Pg, у.е.	1,7 (1,2; 2,7)	1,4 (1,0;1,7)	0,001
IgA – BaP, у.е.	4,1 (2,9; 6,3)	3,3 (2,6; 4,0)	< 0,0001
IgG –E2, у.е.	8,3 (4,8; 12,0)	4,9 (4,1; 5,7)	< 0,0001
IgG – Pg, у.е.	4,6 (2,7;6,7)	2,5 (2,1;3,0)	< 0,0001
IgG – BaP, у.е.	11,9 (7,1; 15,9)	4,3 (3,2;5,9)	< 0,0001

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки с ИЦН имели более низкий уровень Pg и определенные иммунологические особенности, характеризующиеся более высоким уровнем иммуноглобулинов А- E2, G –E2, А – Pg, G – Pg, А – BaP, G – BaP.

Уровень E2 в группах с ИЦН и без ИЦН отображен на Рисунке 7.

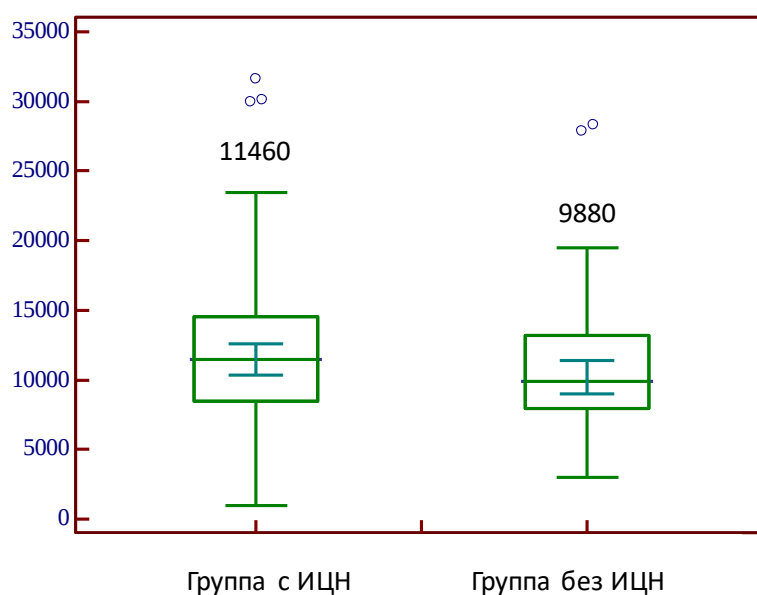


Рисунок 7 — Уровень E2 в исследуемых группах, p = 0,140

Установлено, что уровень E2 не имел статистически значимых различий в группах с ИЦН – 11460 (8465;14562) пг/мл и без ИЦН – 9880 (7970; 13215) пг/мл, $p = 0,140$.

Уровень Pg в группах с ИЦН и без ИЦН отображен на рисунке 8.

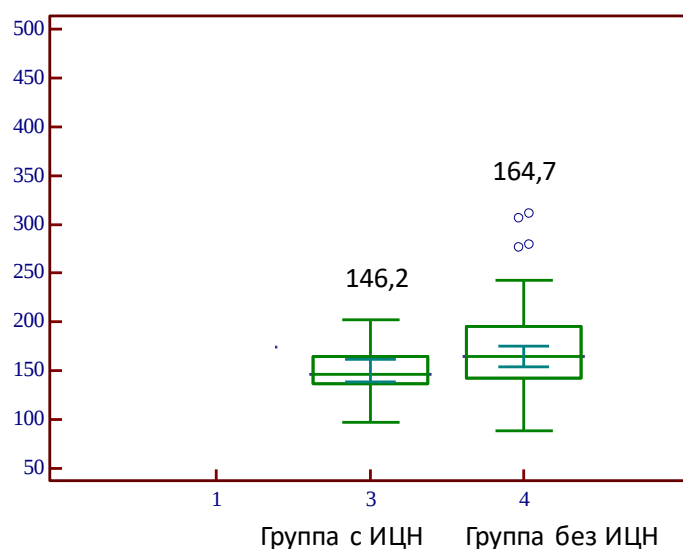


Рисунок 8 — Уровень прогестерона в исследуемых группах, $p=0,026$

Установлено, что уровень Pg имел достоверно более низкое значение в группе с ИЦН – 146,2 (137; 164,3) нмоль/л и без ИЦН – 164,7 (142,5; 195,5) нмоль/л, $p = 0,026$.

Изучен уровень иммуноглобулинов классов А и G к E2 (Рисунок 9), Pg (Рисунок 10) и ВаР (Рисунок 11).

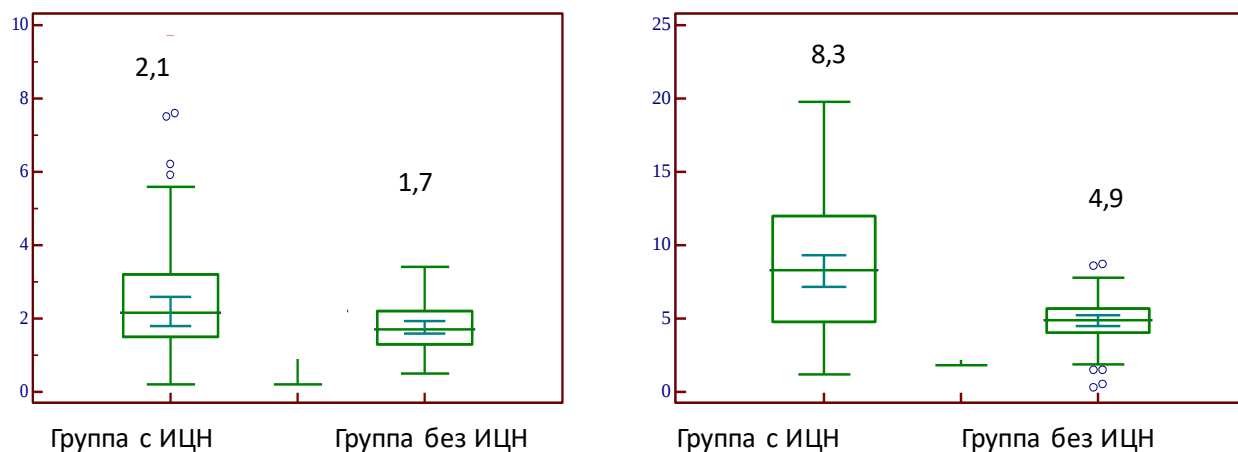


Рисунок 9 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p=0,0005$) и G ($p<0,0001$) к E2 в исследуемых группах

Уровень иммуноглобулинов класса А к Е2 в группах с ИЦН статистически значимо превышал уровень иммуноглобулинов класса А к Е2 у женщин без ИЦН – 2,1 (1,5; 3,2) и 1,7 (1,3; 2,2) у.е. соответственно, $p = 0,0005$. Аналогичным образом различалось содержание иммуноглобулинов класса G к Е2 – 8,3 (4,8; 12,0) и 4,9 (4,1; 5,7) у.е., $p < 0,0001$.

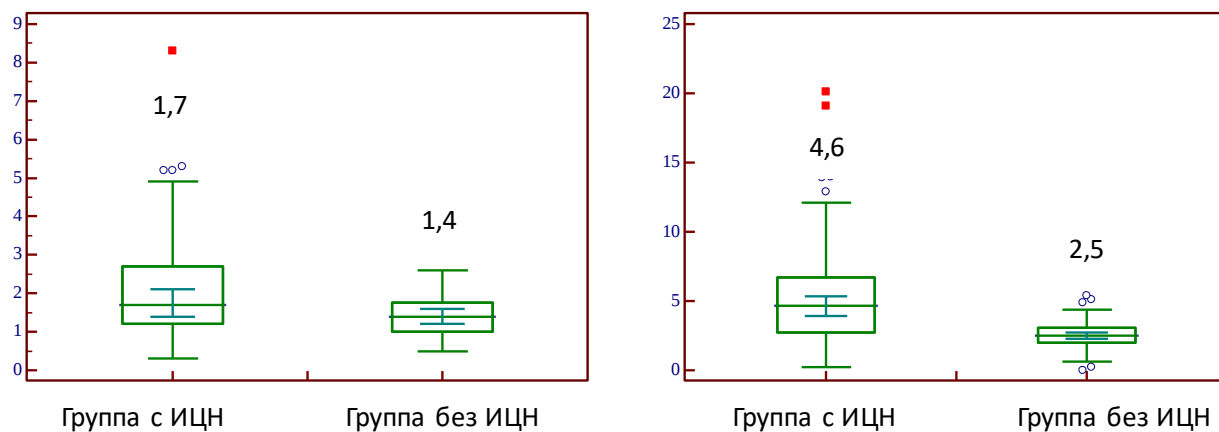


Рисунок 10 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p = 0,001$) и G ($p < 0,0001$) к прогестерону в исследуемых группах

Уровень иммуноглобулинов класса А к Рg в группах с ИЦН статистически значимо превышал уровень иммуноглобулинов класса А к Рg у женщин без ИЦН – 1,7 (1,2; 2,7) и 1,4 (1,0; 1,7) у.е. соответственно, $p = 0,001$. Аналогичным образом различалось содержание иммуноглобулинов класса G к Рg – 4,6 (2,7; 6,7) и 2,5 (2,1; 3,0) у.е., $p < 0,0001$.

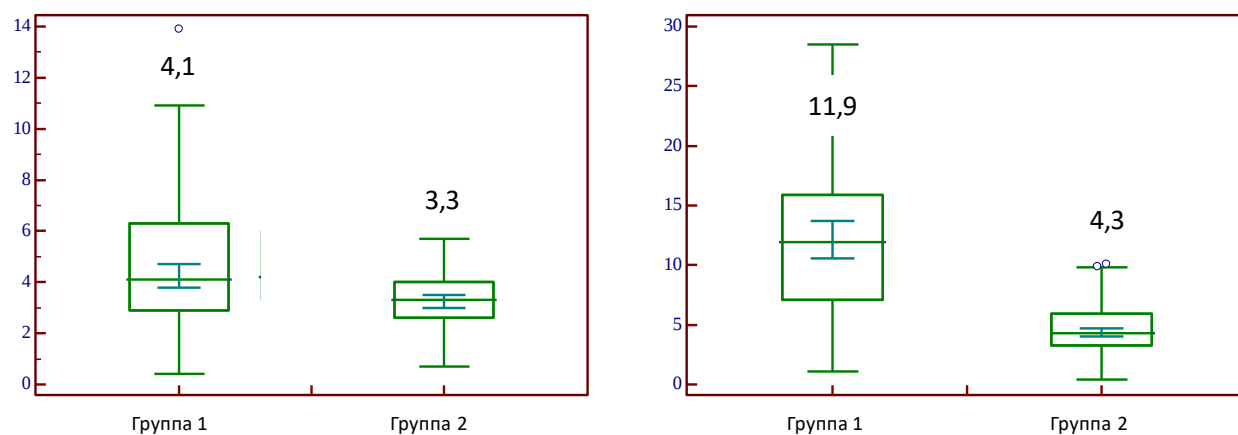


Рисунок 11 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p < 0,0001$) и G ($p < 0,0001$) к ВаР в исследуемых группах

Уровень иммуноглобулинов класса А к ВаР в группах с ИЦН статистически значимо превышал уровень иммуноглобулинов класса А к ВаР у женщин без ИЦН – 4,1 (2,9; 6,3) и 3,3 (2,6; 4,0) у.е. соответственно, $p < 0,0001$. Аналогичным образом различалось содержание иммуноглобулинов класса G к ВаР – 11,9 (7,1; 15,9) и 4,3 (3,2; 5,9) у.е., $p < 0,0001$.

4.3 Содержание иммуноглобулинов к половым стероидам и бензо[а]пирену в сыворотке крови у беременных женщин в зависимости от срока преждевременных родов и факта активного или пассивного курения

Принимая во внимание патогенетическую зависимость ПР от уровня стероидных гормонов в крови беременной, изучен уровень стероидных гормонов и антител к ним и к ЭХД ВаР в различные сроки беременности и в зависимости от факта активного или пассивного курения.

Проведен анализ содержания E2, Pg и антител иммуноглобулинов классов А и G к данным гормонам и ВаР у 100 пациенток со своевременными родами; 250 пациенток с ПР, в том числе 120 пациенток с родами в сроке 34⁺⁰ – 36⁺⁶ недель, 85 – в 32⁺⁰ – 33⁺⁶ недель, 42 – в 28⁺⁰ – 31⁺⁶ недель, 3 – в 22⁺⁰ – 27⁺⁶ недель. В исследование включено 196 некурящих беременных, 87 активно курящих, 67 пассивно курящих.

Содержание иммуноглобулинов А к Pg (у.е.) у пациенток с ПР в различные сроки беременности представлено на Рисунке 12.

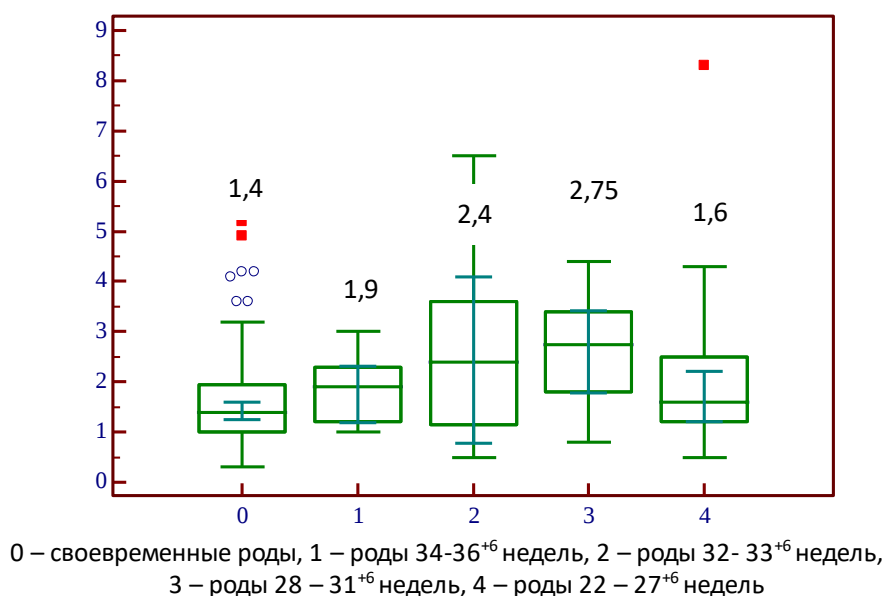


Рисунок 12 — Содержание иммуноглобулинов А к Рg у пациенток с ПР в различные сроки беременности ($r = 0,69$, $p = 0,0017$)

Установлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов класса А к Рg ($r = 0,69$, $p = 0,00017$): чем выше уровень иммуноглобулинов класса А к Рg, тем меньше срок вынашивания беременности. Таким образом, можно предположить, что связывание Ig А с Рg способствует уменьшению или блокаде его биологического действия — снижения сократительной активности матки и сохранение плотности структуры шейки матки.

Содержание иммуноглобулинов А к ВаР у пациенток с ПР в различные сроки беременности отображено на Рисунке 13.

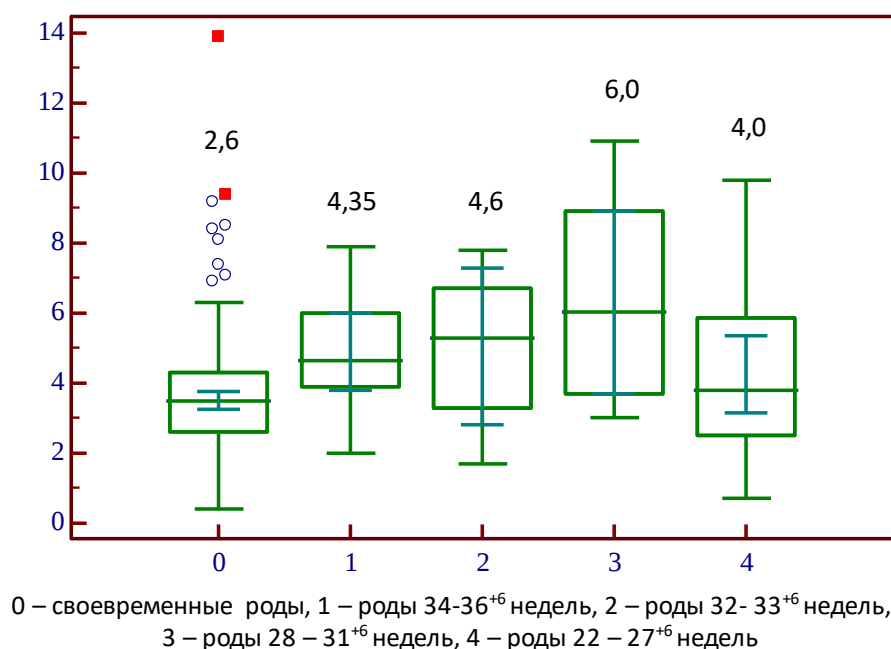


Рисунок 13 — Содержание иммуноглобулинов А к ВаР у пациенток с ПР в различные сроки беременности ($r = 0,74$, $p = 0,0003$)

Установлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов класса А к ВаР ($r = 0,74$, $p=0,0003$): чем выше уровень иммуноглобулинов класса А к ВаР, тем меньше срок вынашивания беременности. Можно предположить, что высокий уровень антител предполагает высокое содержание в организме гормоноподобного ксенобиотика ВаР, который, обладая эстрогеноподобным действием, повышает чувствительность рецепторов матки к утеротоническим средствам и способствует развитию ПР.

В результате проведенного исследования установлено, что пациентки с ИЦН в 18⁺⁰–20⁺⁶ неделю беременности имеют более высокий уровень Е2, чем пациентки без ИЦН. Кроме того, пациентки с ИЦН характеризуются более высоким уровнем антител классов А и G к Е2, Рg и ВаР. Выявленное достоверное повышение уровня Е2 в сочетании с высоким уровнем антител класса А и G к Рg в группе пациенток с ИЦН может говорить об развивающейся относительной гиперэстрогении и относительной прогестероновой недостаточности в организме беременной, что патогенетически может объяснить формирование укорочения шейки матки при недоношенной беременности.

Влияние ЭХД на риск развития ПР обусловлено их биологическим действием, включая способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы и действовать как агонисты или антагонисты стероидных гормонов. На Рисунках 14-16 представлены уровни иммуноглобулинов G к E2, Pg, ВаР в сыворотке крови обследованных женщин в зависимости от срока родоразрешения.

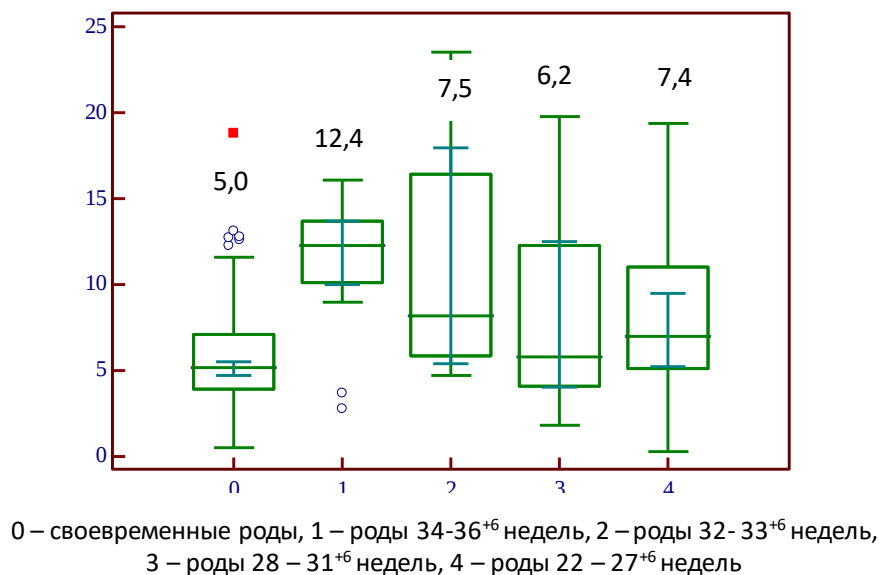


Рисунок 14 — Уровень иммуноглобулинов класса G ($p < 0,0001$) к E2 в зависимости от срока родоразрешения

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что уровень иммуноглобулинов класса G к E2 в всех группах ПР значительно превышал показатель иммуноглобулинов класса G к E2 в группе своевременных родов – 5,0 у.е. и 6,2 – 12,4 у.е. ($p < 0,0001$).

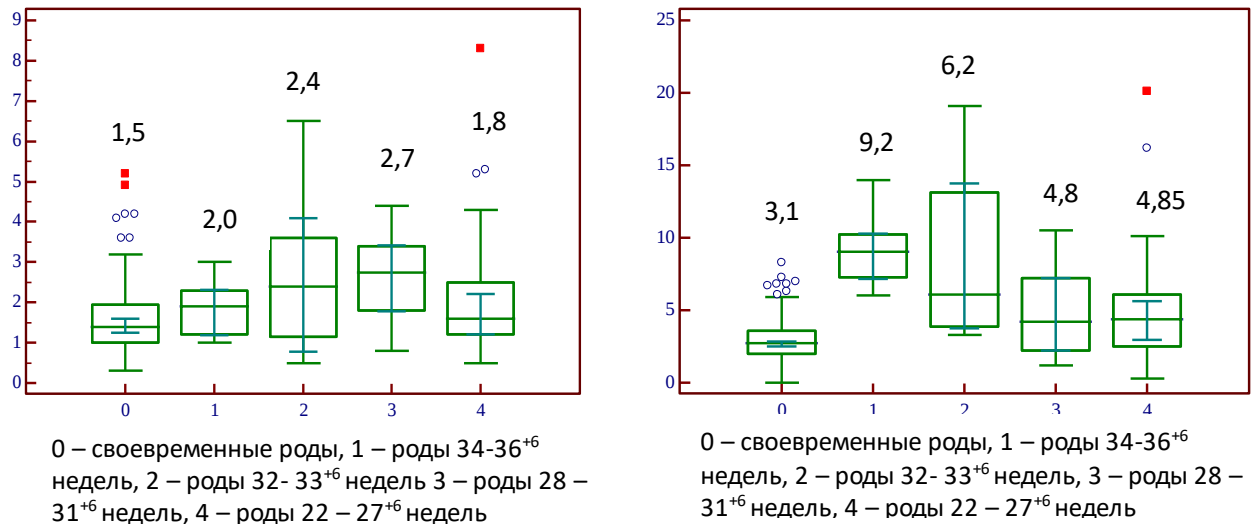


Рисунок 15 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p = 0,0029$) и G ($p < 0,0001$) к Prg в зависимости от срока родоразрешения

Уровень иммуноглобулинов классов А и G к Prg в группах ПР значимо превышал показатель иммуноглобулинов А и G к Prg в группе своевременных родов – 1,5 у.е. и 1,8 -2,4 у.е., $p = 0,0029$, 3,1 у.е. и 4,8 – 9,2 у.е., $p < 0,0001$ соответственно.

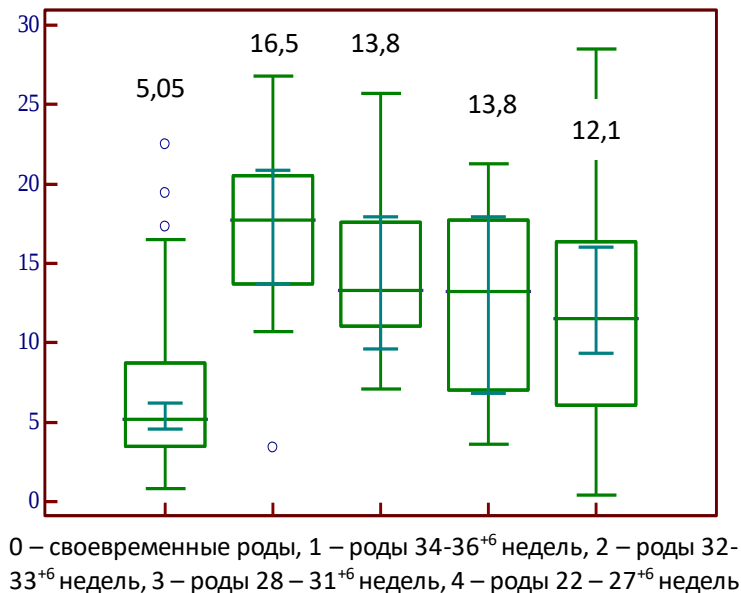


Рисунок 16 — Уровень иммуноглобулинов G к ВаР в зависимости от срока родоразрешения, $p < 0,0001$

Уровень иммуноглобулинов класса G к ВаР в группах ПР значимо превышал показатель иммуноглобулинов класса G к ВаР в группе своевременных родов – 5,05 у.е. и 12,1 – 16,5 у.е., $p < 0,0001$.

Поскольку одним из факторов, приводящих к увеличению в крови уровня антител к ВаР, кроме промышленного загрязнения и состояния окружающей среды, является курение, изучены корреляции уровня иммуноглобулинов классов А и G к E2, P_g и ВаР при активном курении, то есть в ситуации, когда пациентка указывает на курение сигарет, электронных сигарет, варе и т.д. (Рисунки 17-19).

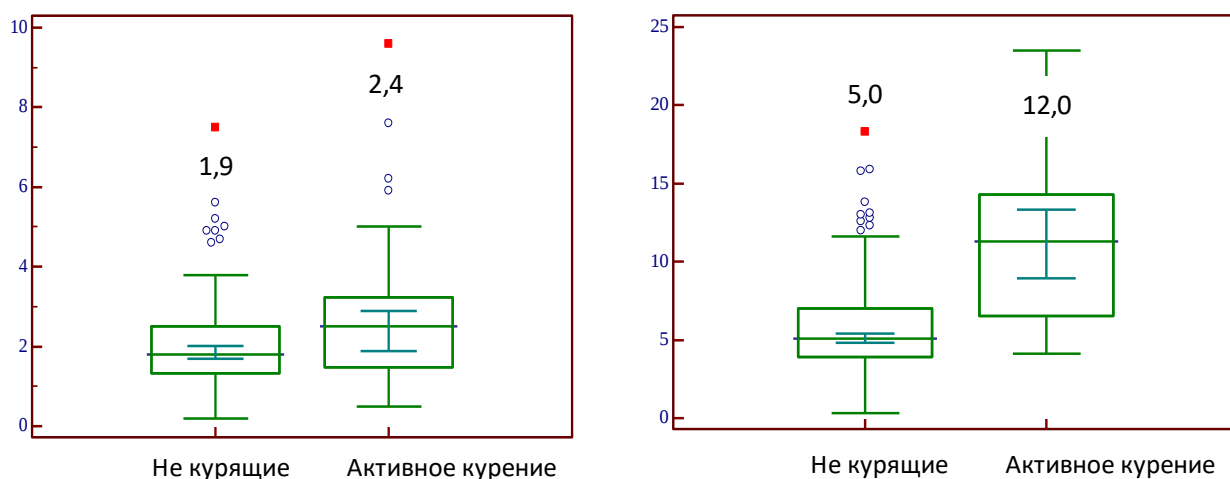


Рисунок 17 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p = 0,0101$) и G ($p < 0,0001$) к E2 в сыворотке крови беременных женщин с активным курением

Уровень иммуноглобулинов классов А и G к E2 в группах ПР значимо превышал показатель иммуноглобулинов классов А и G к E2 в группе активно курящих женщин – 1,9 у.е. и 2,4 у.е., $p = 0,0101$, 5,0 у.е. и 12,0 у.е., $p < 0,0001$ соответственно.

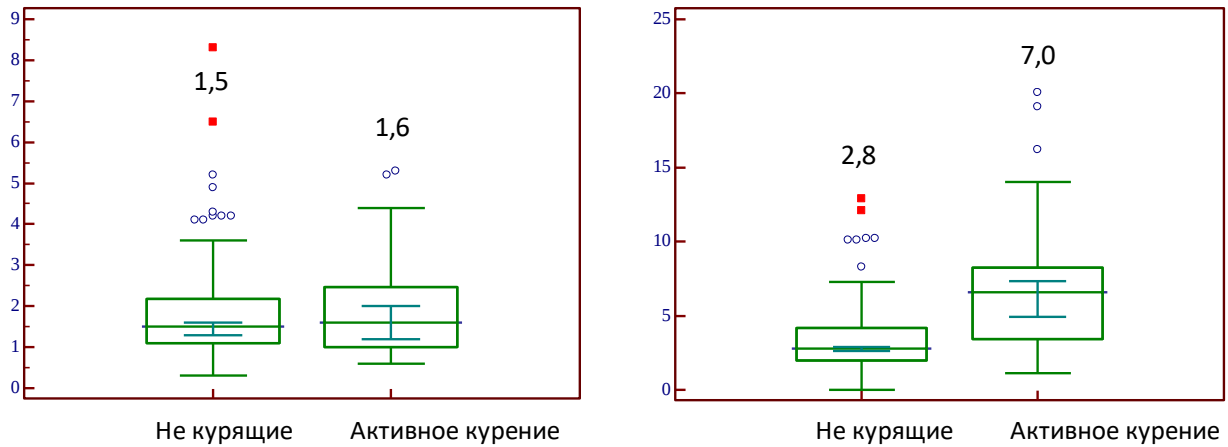


Рисунок 18 — Уровень иммуноглобулинов А ($p = 0,4313$) и G ($p < 0,0001$) к Рg в сыворотке крови беременных женщин с активным курением

Уровень иммуноглобулинов класса А к Рg в группах ПР не имел значимых отличий от уровня иммуноглобулинов класса А к Рg в группе активно курящих женщин – 1,5 у.е. и 1,6 у.е., $p = 0,431$. Уровень иммуноглобулинов класса G к Рg в группах ПР значимо превышал показатель иммуноглобулинов класса G к Рg в группе активно курящих женщин – 2,8 у.е. и 7,0 у.е., $p < 0,0001$.

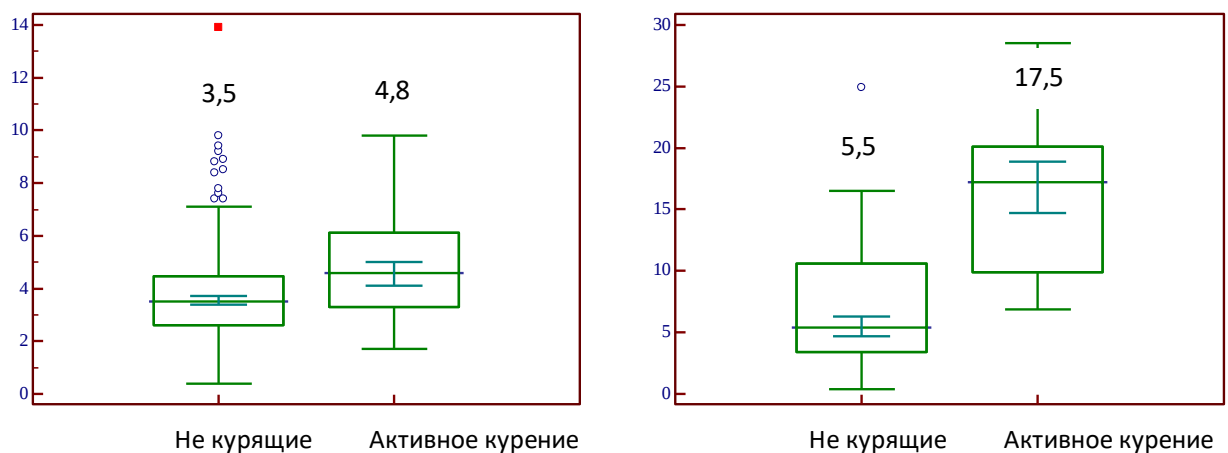


Рисунок 19 — Уровень иммуноглобулинов класса А ($p = 0,0003$) и G ($p < 0,0001$) к BaP в сыворотке крови беременных женщин с активным курением

Уровень иммуноглобулинов классов А и G к BaP в группах ПР значимо превышал показатель иммуноглобулинов А и G к BaP в группе активно курящих женщин – 3,5 у.е. и 4,8 у.е., $p = 0,0003$, 5,5 у.е. и 17,5 у.е., $p < 0,0001$ соответственно.

Изучены корреляции уровня иммуноглобулинов классов А и G к E2, Pg и BaP при пассивном курении, то есть когда женщина сама не курит, но указывает на нахождение в помещении, где осуществляется курение (Рисунки 20–22).

При пассивном курении выявлены корреляции ПР только с иммуноглобулинами класса G к E2, Pg и BaP.

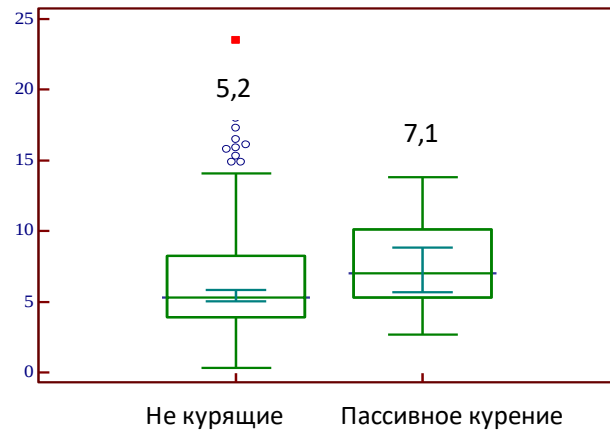


Рисунок 20 — Уровень иммуноглобулинов класса G к E2 в крови беременных женщин с пассивным курением, $p = 0,005$

Уровень иммуноглобулинов класса G к E2 в группах ПР значительно превышал показатель иммуноглобулинов G к E2 в группе пассивно курящих женщин – 5,2 у.е. и 7,1 у.е., $p = 0,005$.

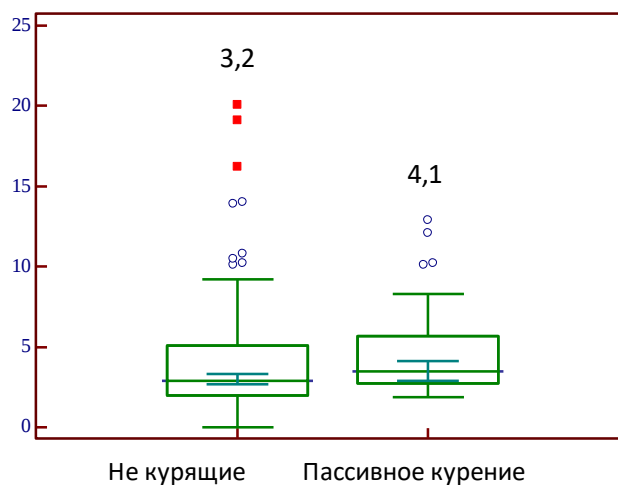


Рисунок 21 — Уровень иммуноглобулинов класса G к Pg в крови женщин с пассивным курением, $p = 0,0297$

Уровень иммуноглобулинов класса G к Pg в группах ПР превышал показатель иммуноглобулинов G к Pg в группе пассивно курящих женщин – 3,2 у.е. и 4,1 у.е., $p=0,0297$.

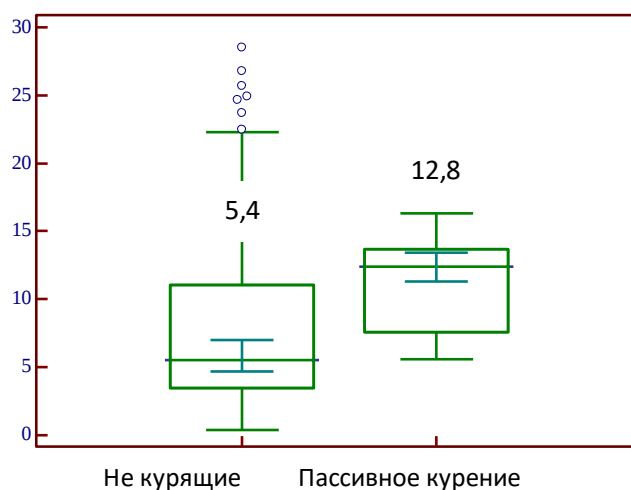


Рисунок 22 — Уровень иммуноглобулинов класса G к ВаР в крови беременных женщин с пассивным курением, $p < 0,0001$

Уровень иммуноглобулинов класса G к ВаР в группах ПР превышал показатель иммуноглобулинов G к ВаР в группе пассивно курящих женщин – 5,4 у.е. и 12,8 у.е., $p < 0,0001$.

Таким образом, у пациенток с ИЦН установлена прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов классов А и G к E2, Pg и ВаР. Доказано, что при увеличении уровней этих антител, уменьшается срок ПР.

В результате проведенного исследования установлено, что беременные женщины, подверженные вредному воздействию как активного так и пассивного курения, характеризуются определенными иммунологическими нарушениями по сравнению с некурящими беременными женщинами.

Активно курящие пациентки имели более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к E2, ВаР и более высокие показатели иммуноглобулина класса G к Pg. Пассивно курящие беременные отличались повышением только иммуноглобулинов класса G к E2, Pg и ВаР.

Резюме. Таким образом, частота встречаемости наиболее значимого предиктора ПР - ИЦН у беременных Кемеровской области – Кузбасса составляет 5,0%.

Подавляющее большинство женщин с диагностированной ИЦН (98,1 %) в регламентированные сроки цервикального скрининга имеют длину шейки матки 24–20 мм. Пациентки с ИЦН чаще имеют осложнённое течение беременности и родов, а также родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Частота ПР у беременных Кемеровской области – Кузбасса составляет 5,8 %. При этом 2/3 ПР являются спонтанными. Клинико-анамнестическими факторами риска ПР, выявленными в исследовании, являются, в целом, общеизвестные факторы, такие, как возраст женщины моложе 20 и старше 35 лет, осложнения беременности (гипертензивные расстройства, холестаз, хориоамнионит, предлежание плаценты, ПОНРП, дистресс плода), курение.

Однако установлено, что имеются различия в отношении степени влияния этих факторов на риск реализации ПР в различные сроки беременности. Наиболее значимыми факторами риска ПР в сроке беременности менее 32 недель были ПОНРП, предлежание плаценты, укорочение шейки матки и хориоамнионит; в 32⁺⁰–33⁺⁶ недели – укорочение шейки матки и предлежание плаценты; в сроке беременности 34⁺⁰–36⁺⁶ недель – укорочение шейки матки, ПОНРП, предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаз.

Доказано, что укорочение шейки матки является наиболее значимым фактором, повышая риск ПР в целом в 94 раза, а экстремально ранних и ранних ПР в 67 раз. При этом следует отметить, что при ретроспективной оценке частота укорочения шейки матки 25 мм и менее в сроке 18⁺⁰–20⁺⁶ недель регистрировалась только у 1,0% женщин с реализованными в последствии ПР.

Исходя из вышеизложенного, несмотря на значимость критерия «укорочение шейки матки менее 25 мм», следует резюмировать, что использование только этого подхода для прогнозирования ПР является явно недостаточным для адекватного распределения беременных в группу риска и проведения соответствующих профилактических мероприятий.

Учитывая, что в настоящее время все большее внимание уделяется ЭХД, которые могут быть как непосредственными инициаторами ПР, так и обладать коморбидностью при имеющемся ИЦН, которая может быть инициирована различными причинами (дисплазией соединительной ткани, хирургическими вмешательствами, инфекцией и др.). Многие исследователи считают наиболее перспективным для оценки, особенно в крупных промышленных регионах, изучение роли ПАУ ВаР, который служит общим индикатором загрязненности окружающей среды. Реализация действия ВаР, который, по сути, является гормоноподобным ксенобиотиком, вероятно, происходит через рецепторы к половым стероидам – E2 и Pg, что диктует необходимость совместной оценки этих показателей.

В результате проведенного исследования установлено, что пациентки с ИЦН (укорочением шейки матки 25 мм и менее) имеют более низкий уровень Pg в сыворотке крови, чем пациентки без ИЦН. Кроме того, эти пациентки характеризуются более высоким уровнем иммуноглобулинов обоих классов А и G к E2 и ВаР, а также более высоким уровнем иммуноглобулинов класса G к Pg.

Можно предположить, что воздействие на беременную женщину ЭХД ПАУ ВаР инициирует образование антител, как к самому ВаР, так и к другим половым стероидам, прежде всего, Pg, способствуя формированию прогестероновой недостаточности, и, как следствие, невынашиванию беременности.

Исходя из вышеизложенного следует предположить, что оценка этих показателей может быть полезна для прогнозирования ПР у пациенток с ИЦН.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Результаты проведенного исследования и разработанная информационная база данных были положены в основу разработки алгоритма прогнозирования и профилактики ПР у беременных женщин с ИЦН, который предполагал персонифицированный подход к проведению профилактических мероприятий пациенткам высокого риска. На последующих этапах исследования была разработана компьютерная программа прогнозирования ПР у пациенток с ИЦН и проведено ее тестирование на независимой выборке. Пациенткам, стратифицированным в группу высокого риска с применением разработанной программы, были проведены два варианта профилактических мероприятий, эффективность которых была оценена в сравнении с выжидательной тактикой.

5.1 Компьютерная программа прогнозирования преждевременных родов и обоснование алгоритма прогнозирования и профилактики преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

На основании полученной базы данных с применением бинарной логистической регрессии из 129 медико-социальных, гормональных и иммунологических параметров отобрано четыре независимых предиктора, совокупность которых, позволяет прогнозировать риск развития ПР при ИЦН с высокой вероятностью.

В Таблице 22 представлены коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для основных отобранных факторов, влияющих на развитие совокупного неблагоприятного исхода – реализации ПР.

Результаты применения логистической регрессии показали, что наиболее значимым фактором ПР остается, по-прежнему, длина шейки матки 25 мм и менее

(ОШ 16,1; 95% ДИ: 4,8–52,9). Дополнительным важным анамнестическим фактором является активное курение (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,3–8,2). Кроме того, дополнительными лабораторными предикторами ПР установлены уровень иммуноглобулина класса А к РG (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,1–4,9) и уровень иммуноглобулина класса G к ВаР (ОШ 1,9; 95% ДИ: 0,8–4,2).

Коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для факторов, влияющих на развитие ПР отражены в Таблице 28.

Таблица 28 — Коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для факторов, влияющих на развитие совокупного неблагоприятного исхода – ПР

Факторы	ОШ	95% ДИ	Коэффициент	Ст. ошибка	p	Балл
Длина шейки матки до начала лечения менее 25 мм	16,1	4,8 – 52,9	2,78	0,607	<0,0001	4
Активное курение	3,3	1,3 – 8,2	1,19	0,468	0,0007	3
IgA Рg более 2,0 у.е.	2,3	1,1 – 4,9	0,85	0,382	0,0003	2
Ig G ВаР более 9,0 у.е.	1,9	0,8 – 4,2	0,62	0,420	<0,0001	1
Константа	–	–	-3,62	–	–	–

На Рисунке 23 представлена ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по длине шейки матки ($AUC = 0,699$, $p < 0,0001$).

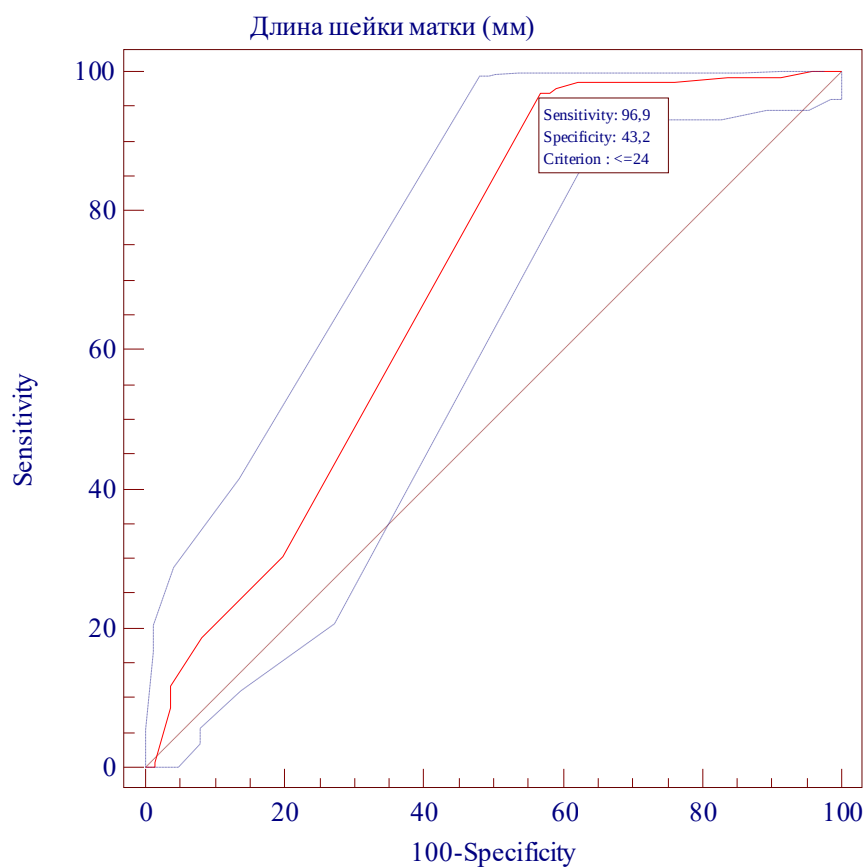


Рисунок 23 — ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по длине шейки матки
(AUC = 0,699, $p < 0,0001$)

При прогнозировании ПР по длине шейки матки чувствительность составила 96,9%, специфичность – 43,2%, оптимальный порог отсечения $p < 24$ мм.

На Рисунке 24 представлена ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по уровню иммуноглобулинов А к Рg (AUC = 0,649, $p = 0,0003$).

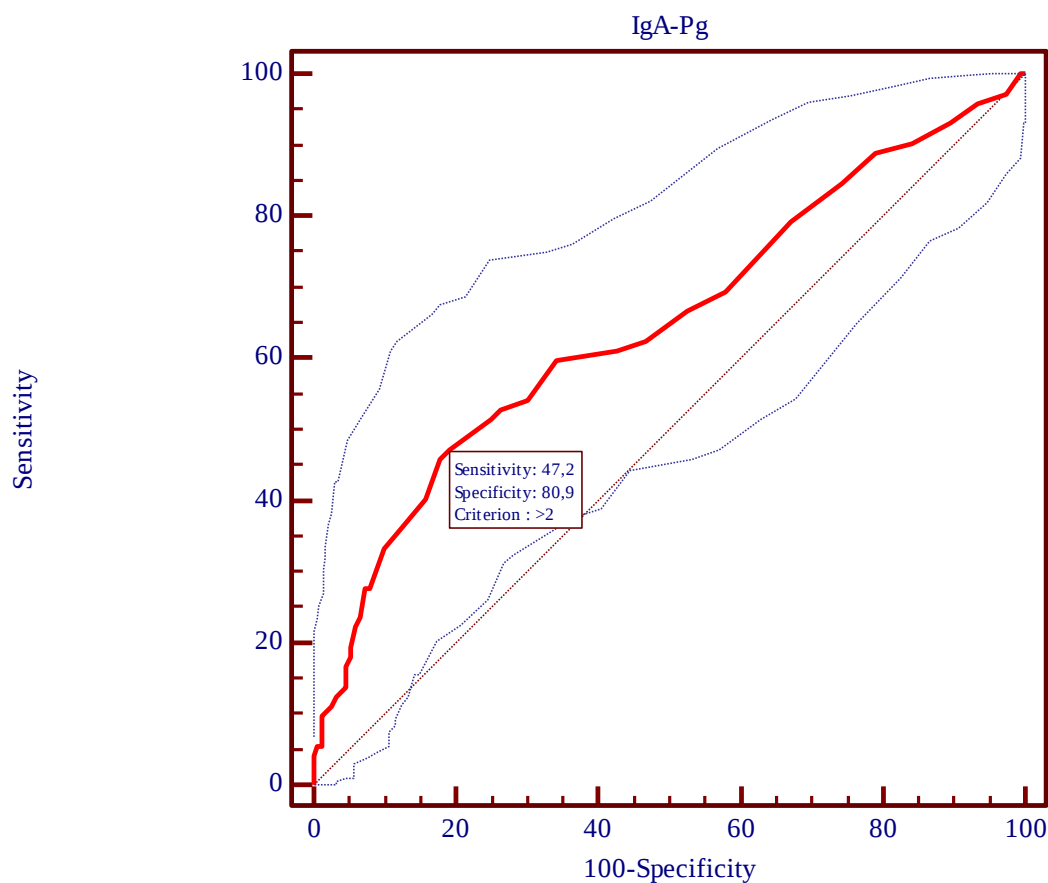


Рисунок 24 — ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по уровню иммуноглобулинов А к Рg (AUC = 0,649, $p = 0,0003$)

При прогнозировании ПР по уровню иммуноглобулинов А к Рg чувствительность составила 47,2%, специфичность – 80,9%, оптимальный порог отсечения $p > 2$ у.е.

На Рисунке 25 представлена ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по уровню иммуноглобулина G к BaP (AUC = 0,785, $p < 0,0001$).

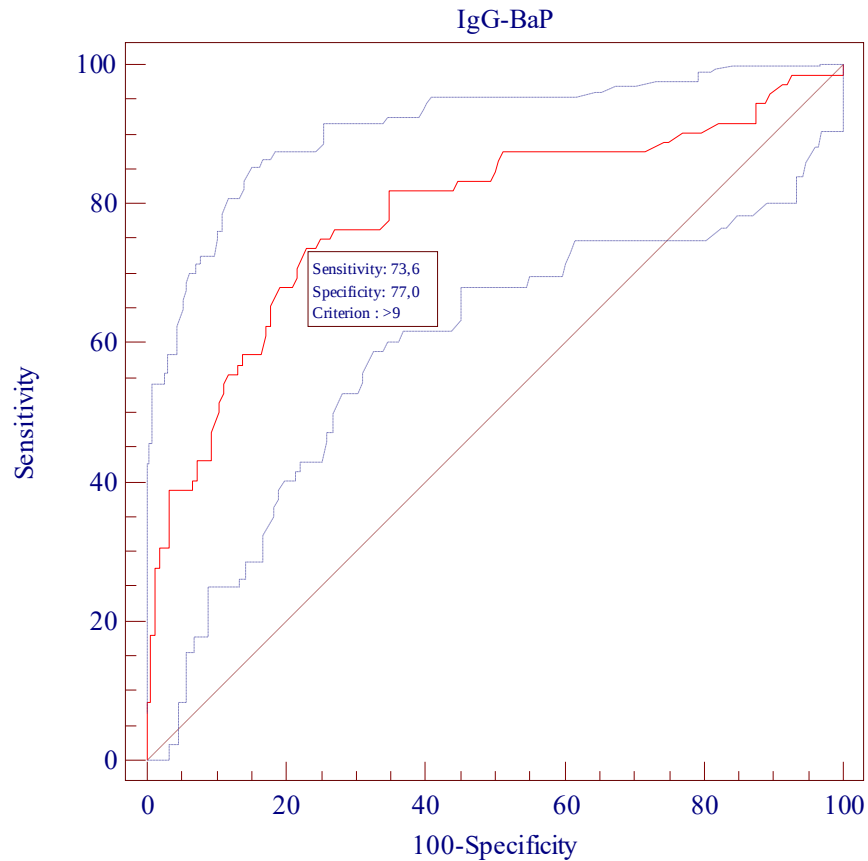


Рисунок 25 — ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР по уровню иммуноглобулины G к BaP (AUC = 0,785, $p < 0,0001$)

При использовании для прогнозирования ПР уровня иммуноглобулинов G к BaP чувствительность составила 73,6%, специфичность – 77,0%, оптимальный порог отсечения $p > 9$ у.е.

Таким образом, результаты проведенного исследования установили, что использование только длины шейки матки для прогнозирования ПР при высокой чувствительности - 96,9%, имеет очень низкую специфичность – 43,2%. Дополнительными иммунологическими предикторами ПР, которые обладают большей специфичностью являются уровень иммуноглобулина класса A к Pg > 2 у.е. - 80,9% и уровень иммуноглобулина G к BaP > 9 у.е. – 77,0%. Применение этих показателей совместно с укорочением шейки матки повышает прогностическую ценность программы прогнозирования.

Таким образом, на основании разработанной информационной базы данных с применением бинарной логистической регрессии из 129 медико-социальных, гормональных и иммунологических параметров отобрано четыре независимых предиктора (длина шейки матки 25 мм и менее, активное курение, уровень иммуноглобулина класса А к Рg, уровень иммуноглобулина класса G к ВаР, совокупность которых, позволяет прогнозировать риск развития ПР.

5.2. Оценка эффективности алгоритма прогнозирования и профилактики преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

Эффективность алгоритма прогнозирования и профилактики ПР у беременных с ИЦН предполагала оценку информативности компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», а также оценку эффективности превентивных мероприятий у пациенток, стратифицированных в группу высокого риска ПР с использованием разработанной программы.

5.2.1 Результаты применения разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности»

Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» протестирована на независимой выборке из 786 беременных в сроке 18⁺⁰–20⁺⁶ недель беременности (III группа). ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР с использованием новой (авторской) модели прогнозирования представлена на Рисунке 26.

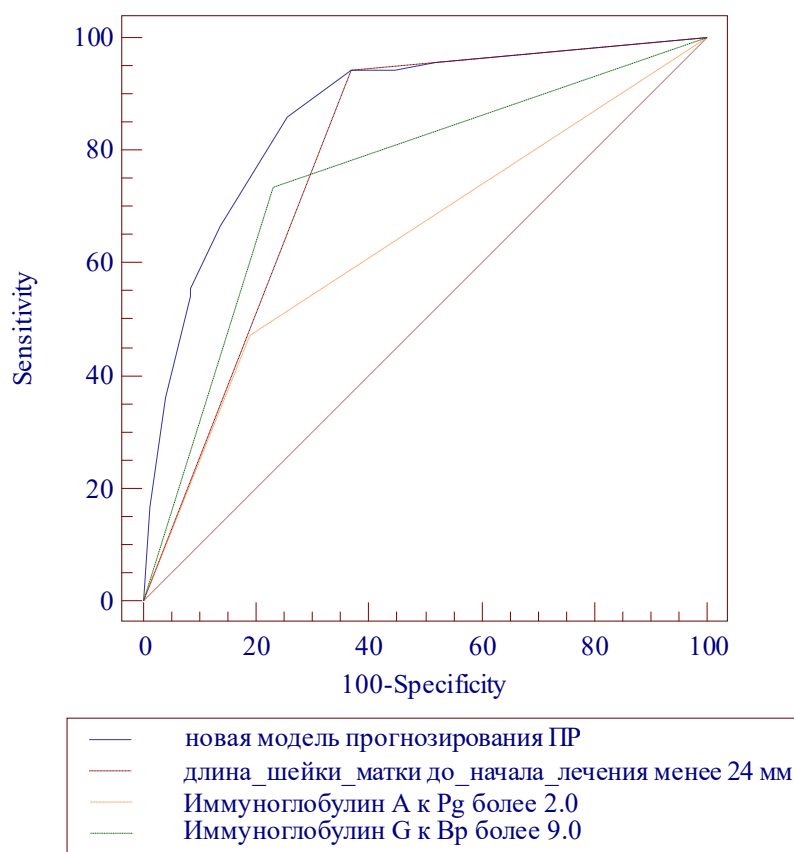


Рисунок 26 — ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР новой (авторской) модели прогнозирования – компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности»
(AUC = 0,866, $p < 0,0001$)

Процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития ПР) для новой (авторской) модели прогнозирования – компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» составил 79,9%, AUC – 0,866; $p < 0,0001$. Чувствительность – 86,1%, специфичность – 74,3%, оптимальный порог отсечения $p > 0,302$.

p - вероятность того, что неблагоприятный исход произойдет (принимает значение от 0 до 1) вычислялось по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где e - константа равна 2,71.

Для определения значения y проводился многофакторный анализ, получено уравнение регрессии:

$$y = -3,62 + A \times 0,62 + B \times 0,85 + C \times 1,19 + D \times 2,78$$

где A – уровень иммуноглобулинов А к Рg более 2 у.е. (более 2 – 1, менее 2 – 0);

B – уровень иммуноглобулинов G к ВаР более 9 у.е. (более 9 – 1, менее 9 – 0);

C – длина шейки матки менее 24 мм (менее 24 мм – 1, более 24 мм – 0);

D – активное курение (да – 1, нет – 0).

Возможен расчет риска по представленной формуле с определением значения p , при этом если $p > 0,3$ – вероятность наступления неблагоприятного исхода (ПР) высока, а если значение p менее представленного порога отсечения – то развитие ПР маловероятно.

В результате проведенной проверки получены две группы: высокого риска ПР и низкого риска ПР (Таблица 29).

Таблица 29 — Проверка работоспособности модели на независимой выборке ($n = 786$)

Группы	Вероятность наступления неблагоприятного исхода, p	Всего	Реализация риска	
			абс.	%
Высокий риск	$> 0,3$	50	40	80
Низкий риск	$< 0,3$	536	48	2,9

Из 536 пациенток, отнесенных по классификационному индексу в группу «низкого риска» развития ПР, только у 48 пациенток имело место реализация риска, причем в сроки поздних ПР (34^{+0} – 36^{+6} недель). В группе «высокого риска» в группе без коррекции ИЦН ($n = 50$) ПР произошли в 40 случаях, в том числе в 14 наблюдениях зарегистрированы сверхранние и ранние ПР.

По результатам данного исследования создана компьютерная программа «Прогнозирование преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», получено Свидетельство о государственной регистрации

программы для ЭВМ №2022613012 от 01.03.2022 года. Ссылка на программу представлена в виде QR-кода на Рисунке 27.

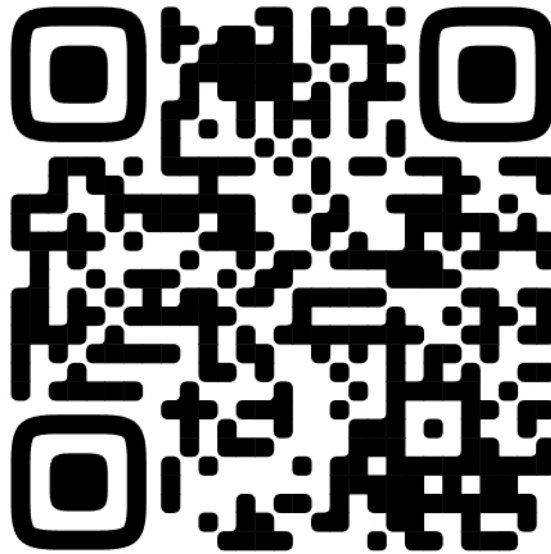


Рисунок 27 — QR-код программы прогнозирования ПР при ИЦН

Таким образом, тестирование разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» на независимой выборке показал ее высокую прогностическую ценность: процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития ПР) составил 79,9%, AUC – 0,866; $p < 0,0001$; чувствительность – 86,1%, специфичность – 74,3%, оптимальный порог отсечения - $p > 0,302$. В результате тестирования отобрано 250 беременных, которые были стратифицированы в группу высокого риска ПР и нуждались в проведении профилактических мероприятий.

5.2.2 Эффективность применения вагинального прогестерона в сочетании с акушерским куполообразным pessarium или серкляжем у беременных высокого риска преждевременных родов

В настоящее время доказанно эффективными стратегиями профилактики ПР считаются: применение препаратов Pg, серкляжа и акушерского разгрузочного

пессария. Учитывая наличие противоречивых данных об эффективности комбинированного подхода к лечению ИЦН, на IV этапе проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» у 250 беременных пациенток с высоким риском ПР, оцененным с применением разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности».

IV группа пациенток ($n = 100$) получала лечение с применением вагинального Рg и разгрузочного акушерского куполообразного pessaria со срока $18^{+0} - 20^{+6}$ недель беременности.

V группа пациенток ($n = 100$) получала лечение с применением вагинального Рg и серкляжа по методике А.И. Любимовой в модификации Мамедалиевой.

Распределение пациенток в группу IV и V проводилось случайным способом в пропорции 1:1. Тест на случайность выполнялся по методу Уалда-Вольфовица.

VI группа пациенток (контрольная) ($n = 50$) не получала лечения ИЦН в связи с отказом беременных от каких-либо вмешательств.

Проводилась оценка первичных и вторичных исходов. К первичным исходам отнесена общая частота ПР, частота родов в сроках $22^{+0} - 27^{+6}$ недель, $28^{+0} - 31^{+6}$ недель, $32^{+0} - 33^{+6}$ недель, $34^{+0} - 36^{+6}$ недель; к вторичным исходам – доля здоровых новорожденных; доля новорожденных, которым проводилась ИВЛ; доля новорожденных с ВЖК; доля новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга; доля погибших новорожденных в возрасте до 1 года.

Распределение женщин по срокам родоразрешения (первичные исходы) в исследуемых группах представлена в Таблице 30.

Таблица 30 — Первичные исходы, абс.(%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Своевременные роды	58 (58,0%)	59 (59,0%)	10 (20,0%)	<0,001 p4-5=0,886 p4-6<0,001 p5-6<0,001
Преждевременные роды, всего	42 (42,0%)	41 (41,0%)	40 (80,0%)	<0,001 p4-5=0,886 p4-6<0,001 p5-6<0,001
22 ⁺⁰ –27 ⁺⁶ недель	6 (6,0%)	8 (8,0%)	9 (18,0%)	0,023 p4-5=0,580 p4-6= 0,010 p5-6= 0,036
28 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ недель	14 (14,0%)	11 (11,0%)	17 (34,0%)	0,001 p4-5=0,522 p4-6=0,005 p5-6<0,001
34 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ недель	23 (23,0%)	22 (22,0%)	14 (28,0%)	0,328

Первичные исходы лечения статистически значимо не различались между группами лечения. Доля своевременных родов в группах лечения вагинальным прогестером в сочетании с разгрузочным акушерским куполообразным пессарием и вагинальным прогестероном с серкляжем по методике А.И. Любимовой составила 58,0% и 59,0%, ПР – 42,0% и 41,0% соответственно. Кроме того не установлено различий в частоте родов в сроке 22⁺⁰–27⁺⁶ недель, в 28⁺⁰–33⁺⁶ недель, в 34⁺⁰–36⁺⁶ недель.

При отсутствии коррекции ИЦН частота своевременных родов была значительно ниже и составила 20,0%, ПР – 80,0%. Кроме того, в группе контроля зарегистрирована статистически значима более высокая частота ПР в сроке 22⁺⁰–27⁺⁶ и в 28⁺⁰–33⁺⁶ недель.

Частота ПР в исследуемых группах представлена на Рисунке 28.



Рисунок 28 — Частота ПР в исследуемых группах ($p < 0,001$)

При комбинированном лечении вагинальным Рg с сочетанием, как пессарием, так и серкляжем частота ПР в 3 раза меньше по сравнению с группой, не получающей лечения.

Особенности течения родов в исследуемых группах представлены в Таблице 31.

По частоте аномалий родовой деятельности различий, ПРПО, кесарева сечения, а также продолжительность родов статистически значимо между группами не различалась. У пациенток без коррекции ИЦН безводный период был статистически значимо длиннее.

При недоношенной беременности родоразрешение достоверно чаще совершалось путем операции кесарева сечения. Среди доношенных основным показанием к оперативному родоразрешению было развитие клинически узкого таза в родах, среди недоношенных преобладали аномалии родовой деятельности, усугубление гипоксии плода в родах и сочетанные показания.

Таблица 31 — Особенности течения родов, абс.(%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Аномалии родовой деятельности	21 (21,0%)	17 (17,0%)	10 (20,0%)	0,129
ПРПО	31 (31,0%)	31 (31,0%)	25 (50,0%)	0,079
Общая продолжительность родов, час Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,95 (1–8,9)	4,54 (1–8,37)	4,7 (1–7,2)	0,493
Длительность безводного периода, час Me (Q ₁ ; Q ₃)	5,16 (0,32–8)	4,89 (0,18–8,1)	6,2 (0,24–10)	<0,001 p4-5=0,057 p4-6<0,001 p5-6<0,001
Кесарево сечение плановое экстренное	21 (21%) 1 (4,76%) 20 (95,24%)	25 (25,0%) 2 (8,0%) 23 (92,0%)	17 (34,0%) 1 (5,88%) 16 (94,12%)	0,471
Доношенные: Клинически узкий таз Тазовое предлежание Сочетанные показания	1 (4,76%) 4 (19,05%) 1 (4,8%)	5 (20,0%) 0 2 (8,0%)	1 (5,88%) 1 (5,88%) 0	0,006 0,013 0,002
Недоношенные: Тазовое предлежание Аномалии родовой деятельности Гипоксия плода Сочетанные показания	0 7 (33,3%) 3 (14,3%) 5 (23,8%)	0 3 (12,0%) 8 (32,0%) 6 (24,0%)	5 (29,4%) 6 (35,29%) 0 3 (17,65%)	0,024 <0,001 <0,001 <0,001
Кровопотеря в родах, мл Me (Q ₁ ; Q ₃)	250 (200;600)	250 (200;700)	270 (200;800)	0,879

Вторичные исходы в исследуемых группах представлены в Таблице 32.

Вторичные исходы лечения статистически значимо не различались между группами лечения. Однако следует отметить, что у новорожденных пациенток с пессарием (IV группа) частота ВЖК была в два раза ниже, чем в группе новорожденных, которым применялся серкляж ($p = 0,071$).

Таблица 32 — Вторичные исходы в исследуемых группах, абс.(%)

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n=100)	Группа V Коррекция серкляжем (n=100)	Группа VI Без коррекции (n=50)	p
Здоров	46 (46,0%)	51 (51,0%)	6 (12,0%)	0,019 p4-5=0,480 p4-6<0,001 p5-6<0,001
ИВЛ	23 (23,0%)	26 (26,0%)	32 (64,0%)	0,04 p4-5=0,622 p4-6<0,001 p5-6<0,001
ВЖК	7 (7,0%)	15 (15,0%)	18 (36,0%)	<0,001 p4-5=0,071 p4-6<0,001 p5-6<0,001
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	39 (39,0%)	39 (39,0%)	44 (88,0%)	0,002 p4-5=1,0 p4-6<0,001 p5-6<0,001
Смерть в возрасте до 1 года	2 (2,0%)	2 (2,0%)	5 (10,0%)	<0,001 p4-5=1,000 p4-6<0,001 p5-6<0,001

Вторичные исходы у пациенток, получивших лечения были значительно лучше относительно пациенток без коррекции ИЦН. В группах лечения практически половина – 46,0% и 52,0% новорожденных были выписаны из стационара с с диагнозом «Здоров», в контрольной группе только 12,0%. Кроме того, в группах лечения значимо реже встречались такие осложнения периода новорожденности, как ВЖК ($p<0,001$) и гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, новорожденные реже имели потребность в ИВЛ, реже регистрировалась младенческая смертность.

Резюме. Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что разработанный алгоритм прогнозирования и профилактики ПР, основанный на стратификации риска и назначении превентивных мероприятий в группе высокого риска, является высоко эффективным.

Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска ПР при ИЦН» при тестировании на независимой выборке из 786 беременных продемонстрировала процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития ПР) 79,9%, AUC – 0,866; $p < 0,0001$, чувствительность – 86,1%, специфичность – 74,3%, оптимальный порог отсечения $p > 0,302$.

В результате применения разработанной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» на независимой выборке 250 пациенток в сроке беременности 18^{+0} – 20^{+6} недель, имеющие помимо укорочения шейки матки менее 25 мм, дополнительные клинические и иммунологические предикторы ПР, стратифицированы в группу высокого риска реализации ПР.

Комбинированный подход к лечению пациенток, корректно распределенных в группу высокого риска ПР в сроке беременности 18^{+0} – 20^{+6} недель, с применением вагинального Рg и интервенции в виде установки куполообразного акушерского pessaria или наложения серкляжа – оправдано, поскольку этот подход реально улучшает перинатальные исходы. Частота своевременных родов у этих пациенток составляет 58,0–59,0%, а при отсутствии коррекции – только 20,0%. Применение комплексного подхода эффективно для снижения частоты ВЖК, гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных, а значит предупреждения дальнейшей инвалидизации, а также для профилактики младенческой смертности.

Коррекция ИЦН имела сходную эффективность при использовании разгрузочного акушерского куполообразного pessaria и серкляжа по методике А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой в сочетании с вагинальным Рg по сравнению с группой, не получающей лечения, в отношении снижения частоты очень ранних и ранних ПР. Выявленные преимущества в большем снижении частоты ВЖК у новорожденных при использовании акушерского куполообразного pessaria по сравнению с серкляжем требуют проведения дальнейших расширенных исследований в этом направлении.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЦН общепризнанно является одним из основных факторов риска экстремально ранних ПР, и, соответственно, младенческой заболеваемости и смертности. Распространенность ПР имеет региональные особенности, что определяется во многом этническими особенностями, социально-демографическими возможностями, уровнем жизни и т.д. [35, 68].

В проведенное нами исследование включены 11500 беременных северного куста Кемеровской области – Кузбасса, что составила от всех беременных женщин, которые состояли на диспансерном учете в регионе в 2021 году. Частота ПР (22^{+0} – 36^{+6} недель) в этой группе женщин составила 5,84%, что было значительно ниже среднестатистических мировых данных. По данным ВОЗ в мире частота ПР составляет в среднем 10,6% (интервал неопределенности 9,0–12,0): от 13,4% (6,3–30,9) в Северной Африке до 8,7% (6,3–13,3) в Европе [87]. При этом установлено, что 2/3 ПР были спонтанными, а у 1/3 – индуцированными. Индуцированные роды были обусловлены наиболее часто тяжелой преэклампсией, ЗРП и ПОНРП. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, также свидетельствуют о соотношении 1:3 индуцированных и спонтанных ПР [4].

Для прогнозирования ПР необходимо оценивать их факторы риска, что позволит назначить им адекватную профилактику и предоставить конкретные вмешательства [30, 44, 89, 93, 126].

В результате проведенного нами исследования установлены клиничко-анамнестические факторы риска ПР, которые в целом, общеизвестны [4]: возраст женщины моложе 20 и старше 35 лет, осложнения беременности (гипертензивные расстройства, холестаз, хориоамнионит, предлежание плаценты, ПОНРП, дистресс плода), курение.

В ряде стран имеются специфические факторы риска ПР, например, такие, как малярия, расовая дискриминация, короткий интергенетический интервал, низкий социальный уровень [104, 125, 129].

В настоящее время уже проведено большое количество исследований для оценки факторов, которые увеличивают потенциальный риск спонтанных ПР, выявлены демографические, акушерские, гинекологические факторы, а также факторы, связанные с текущей беременностью [70, 83, 153].

Однако нами установлено, что имеются различия в отношении степени влияния этих факторов на риск реализации ПР в различные сроки беременности. Наиболее значимыми факторами риска ПР в сроке беременности менее 32 недель были ПОНРП, предлежание плаценты, укорочение шейки матки и хориоамнионит; в 32⁺⁰–33⁺⁶ недели - укорочение шейки матки и предлежание плаценты; в сроке беременности 34⁺⁰–36⁺⁶ недель – укорочение шейки матки, ПОНРП, предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаз.

В настоящее время доказано, что укорочение шейки матки, которое определяется при проведении цервикометрии во 2-м триместре беременности, является основным предиктором ПР [22, 68]. Однако дискуссионным остается вопрос срока проведения цервикометрии, «порога отсечки» длины шейки матки для распределения пациентки в группу риска с целью проведения профилактических мероприятий и степень увеличения риска ПР при диагностике ИЦН [122].

В нашем исследовании подтверждено, что укорочение шейки матки является наиболее значимым фактором, повышая риск экстремально ранних и ранних ПР в 67 раз. При этом следует отметить, что при ретроспективной оценке частота укорочения шейки матки 25 мм и менее в сроке 18⁺⁰–20⁺⁶ недель регистрировалась только у 1,0% женщин с реализованными в последствии ПР.

Кроме того, нами установлено, что укорочение шейки матки, как предиктор ПР, обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью (AUC – 0,699; $p < 0,0001$, чувствительность – 96,9%, специфичность – 43,2%). Ранее проведенные исследования также свидетельствовали о низкой специфичности укорочения шейки матки менее 25 мм. Так, по данным Nooshin E. и соавт. (2020), чувствительность этого предиктора составляет 74%, специфичность всего 2%, при учете фуннелирования – 83,0% и 29,0% соответственно [122].

Исходя из вышеизложенного, несмотря на значимость критерия «укорочение шейки матки менее 25 мм», следует резюмировать, что использование только цервикометрии для прогнозирования ПР является явно недостаточным для адекватного распределения беременных в группу риска и проведения соответствующих профилактических мероприятий.

Результаты эпидемиологического исследования частоты встречаемости ИЦН у беременных крупного промышленного региона показали, что укорочение шейки матки 25 мм и менее регистрируется у 5,0% беременных в сроке 18⁺⁰–20⁺⁶ недель.

В настоящее время имеющиеся сведения об эпидемиологии ИЦН свидетельствуют о ее частоте встречаемости в 0,5% – 1,0% в общей популяции беременных и у 8% женщин, имевших в анамнезе выкидыши во втором триместре беременности или ПР [4]. В РФ масштабных эпидемиологических исследований, посвященных вопросам ИЦН, не проводилось, однако, Воронцовой М.С. и соавт. (2019) установлено, что ИЦН в структуре причин укорочения шейки матки при беременности составляет 14,3% [1].

Результаты нашего исследования показали, что пациентки с ИЦН закономерно отличаются отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и имеют более высокий паритет беременностей и низкий паритет родов, более высокую частоту самопроизвольных поздних выкидышей, ПР, хирургических вмешательств по поводу заболеваний шейки матки, а также СПЯ.

Заслуживает внимания, что беременные с ИЦН чаще проживают в частном секторе с наличием печного отопления и имеют более высокий ИМТ. Ранее проведенные исследования, касающиеся факторов риска развития эндометриоза и ПРПО также продемонстрировали взаимосвязь проживания в доме с печным отоплением с уровнем антител к ЭХД ВаР и риском развития заболевания [3, 155].

Учитывая, что в настоящее время все большее внимание уделяется ЭХД, которые могут быть, как непосредственными инициаторами ПР, так и обладать коморбидностью при имеющейся ИЦН, которое может быть инициировано различными причинами (дисплазией соединительной ткани, хирургическими вмешательствами, инфекцией и др.) [36, 57, 91, 129, 142].

Механизм влияния различных дизрапторов на реализацию ПР различен, однако считается, что, так или иначе их действие реализуется через снижение уровня Pg [92].

Многие исследователи считают наиболее перспективным для оценки, особенно в крупных промышленных регионах, изучение роли такого ЭХД, как ВаР, который служит общим индикатором загрязненности окружающей среды. Основными источниками ВаР являются пищевые продукты, питьевая вода и воздух являются [59, 131], кроме того, ВаР присутствует в сигаретном дыме [56, 59]. Реализация действия ВаР, который, по сути, является гормоноподобным ксенобиотиком, вероятно, происходит через рецепторы к половым стероидам – эстрогенам и Pg [47], что диктует необходимость совместной оценки этих показателей.

В нашем исследовании установлено, что пациентки с ИЦН (укорочением шейки матки 25 мм и менее) имеют более низкий уровень Pg в сыворотке крови, чем пациентки без ИЦН. Кроме того, эти пациентки характеризовались более высоким уровнем иммуноглобулинов обоих классов А и G к E2 и ВаР, а также более высоким содержанием иммуноглобулинов класса G к Pg.

Уровень иммуноглобулинов G к ВаР в группах ПР значительно превышал показатель иммуноглобулина G к ВаР в группе своевременных родов – 5,05 у.е. и 12,1 – 16,5 у.е., $p < 0,0001$. Следует предположить, что наличие в крови беременной женщины большого количества ЭХД ВаР, способствует образованию антител не только к ВаР, но и другим половым стероидам, в том числе Pg, что приводит к формированию в организме состояния относительной прогестероновой недостаточности. Последнее патогенетически связано с дезорганизацией структуры соединительнотканного матрикса шейки матки с формированием ЦН, блокадой релаксирующего действия Pg на мышцу матки, повышению чувствительности мышцы матки к действию утеротонических средств [105].

Данную гипотезу подтверждает тот факт, что в проведенном нами исследовании у пациенток с ИЦН установлена прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов классов А и G

к E2, Pg и BaP. Доказано, что при увеличении уровней этих антител уменьшается срок вынашивания беременности.

Курение считается доказанным фактором риска ПР во многих ранее проведенных исследованиях [33, 35, 56, 59, 100, 102]. В нашем исследовании установлено, что курящие беременные женщины характеризуются определенными иммунологическими нарушениями по сравнению с некурящими беременными. Активно курящие беременные имели более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к E2 и BaP и более высокие показатели иммуноглобулина класса G к Pg по сравнению с некурящими. Пассивно курящие беременные отличались повышением только иммуноглобулинов класса G к E2, Pg и BaP. Таким образом, предположительным механизмом реализации ПР у курящих беременных, возможно является также выработка антител к половым стероидам, включая Pg.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что гормональные и иммунологические показатели могут быть полезными дополнительными предикторами ПР и использоваться в комплексном прогнозе риска реализации ПР у пациенток с ИЦН.

В настоящее время присутствует четкое понимание, что прогнозирование ПР, ориентированное только на анамнестические данные (ПР в анамнезе) или результаты цервикометрии, является недостаточным для объективной оценки степени риска ПР. в связи с чем, продолжается поиск различных их предикторов. Некоторые параметры показали неплохую прогностическую ценность и даже были включены в различные прогностические шкалы [122].

Большое количество публикаций ранее было посвящено изучению прогностической роли фетального фибронектина [70], PAPP-A, ХГЧ, АФП, микроРНК периферической материнской крови [88].

В результате проведенного исследования установлены дополнительные иммунологические предикторы ПР, которые обладают большей специфичностью, чем длина шейки матки менее 25 мм уровень антител иммуноглобулинов А к Pg > 2 у.е. и антител иммуноглобулина G к BaP > 9 у.е. При использовании для прогнозирования ПР уровня иммуноглобулина G к BaP чувствительность

составила 73,6%, специфичность – 77%; по уровню иммуноглобулина А к Рg чувствительность была низкой и составила 47,2%, специфичность – 80,9%.

Далее в проведенном нами исследовании на основании полученной информационной базы данных с применением бинарной логистической регрессии из 129 медико-социальных, гормональных и иммунологических параметров отобрано четыре независимых предиктора (длина шейки матки 25 мм и менее, активное курение, уровень иммуноглобулина класса А к Рg, уровень иммуноглобулина класса G к ВаР), совокупность которых позволяет прогнозировать риск развития ПР.

Сравнительный анализ прогностической эффективности имеющихся тестов – показателя фибронектина [24], изолированной оценки укорочения шейки матки (25 мм и менее) в 18⁺⁰ – 20⁺⁶ неделю беременности по данным ультразвукового исследования с разработанной авторской шкалой для оценки риска неблагоприятного исхода (ПР) у пациенток высокого риска (Рисунок 29).

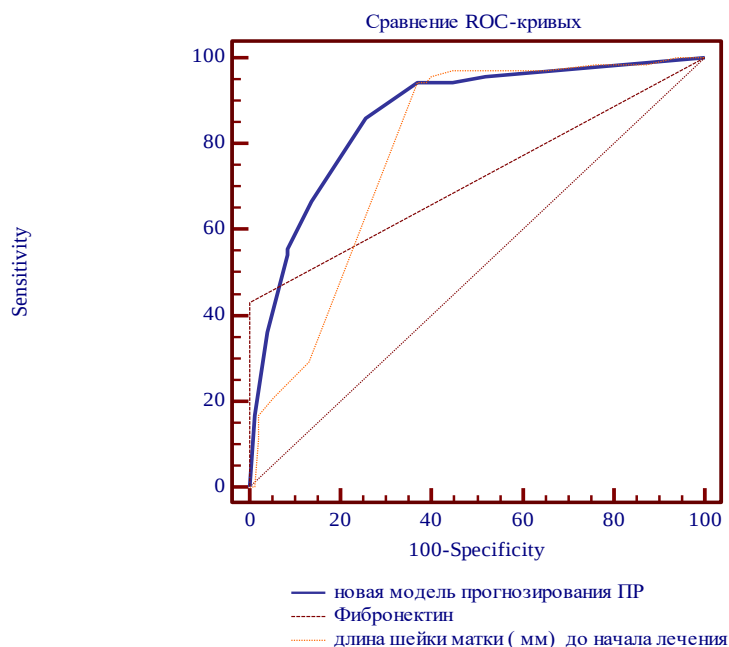


Рисунок 29 — Сравнение прогностической значимости шкал оценки риска ПР с определением уровня фибронектина (AUC - 0,715), длины шейки матки менее 25 мм до начала лечения (AUC - 0,791) и новой модели прогнозирования ПР (AUC - 0,866) (сравнение ROC-кривых, $p=0,001$)

На рисунке показано, что площадь под ROC-кривой у новой модели значительно превышает площади под кривыми у шкалы, ориентированной на определение уровня фибронектина и показателя длины шейки матки, что свидетельствует о высокой прогностической способности новой модели.

Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска ПР при ИЦН» при тестировании на независимой выборке из 786 беременных продемонстрировала процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития ПР) 79,9%, AUC – 0,866; $p < 0,0001$, чувствительность – 86,1%, специфичность – 74,3%, оптимальный порог отсечения $p > 0,302$. Данная программа используется в работе женских консультации Кемеровской области – Кузбасса.

Ранее ни одна из прогностических шкал не была признана высокоинформативной и воспроизводимой [24, 84]. М.А. Davey (2015) в систематическом обзоре комплексной оценки факторов риска ПР однозначно была продемонстрирована несостоятельность комплексного подхода в прогнозировании ПР [133]. Ferreira A. (2023) в систематическом обзоре проведен анализ 56 публикаций из 20 стран на 5 разных континентах. В целом, чувствительность варьировала от 4,2% до 92,0%, специфичность – от 41,5% до 99,3%, однако предикторы, которые показывали хорошую прогностическую ценность, были мало воспроизводимы [84].

Разработанная нами программа была протестирована на независимой выборке из 786 пациенток. Из этих пациенток 250 были определены в группу высокого риска реализации ПР. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» была проведена сравнительная оценка различных подходов к лечению ИЦН.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что комбинированный подход к лечению пациенток, корректно стратифицированных в группу высокого риска ПР в сроке беременности 18⁺⁰–20⁺⁶ недель, с применением вагинального Рg и интервенции в виде установки куполообразного акушерского pessaria или наложения серкляжа – оправдан, поскольку этот подход реально

улучшает как первичные, так и вторичные перинатальные исходы. Частота доношивания беременности у этих пациенток до доношенного срока беременности составила 58,0 – 59,0%, а при отсутствии коррекции – только 20,0% ($p < 0,001$), кроме того в группе вмешательства зарегистрирована более низкая частота экстремально ранних ПР - 6,0% и 8,0% соответственно по сравнению с отсутствием лечения - 18,0% ($p < 0,001$).

В группах вмешательства были значительно лучшие неонатальные исходы: реже возникала потребность в ИВЛ ($p < 0,001$), ниже была частота ВЖК ($p < 0,001$), гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных ($p = 0,002$), что является крайне важным для предупреждения дальнейшей инвалидизации и младенческой смертности.

Эффективность коррекции ИЦН разгрузочным акушерским куполообразным pessarium и серкляжем по методике А.И. Любимовой в сочетании с вагинальным Рg по сравнению с группой, не получавшей лечения, была сходной, однако выявленные преимущества в большем снижении частоты ВЖК у новорожденных при использовании акушерского куполообразного pessarium требуют проведения дальнейших расширенных исследований в этом направлении.

Несмотря на то, что ранее и другими авторами были отмечены преимущества применения акушерских pessarium перед серкляжем в отношении их большей безопасности и неинвазивности [48, 83], а также большей эффективности в снижении частоты ВЖК у новорожденных [93], нас настораживал факт, что одно РКИ прервано досрочно, поскольку при отсутствии эффективности, были получены данные о существенном увеличении внутриутробной или неонатальной/младенческой смертности [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что ИЦН является ведущим фактором риска ПР и выявляется у 5,0% беременных женщин крупного промышленного региона при проведении второго скрининга в 18^{+0} – 20^{+6} недель беременности. Укорочение шейки матки 25 мм и менее является наиболее значимым предиктором ранних и сверхранних ПР, обладающим высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, поэтому использование только этого показателя является явно недостаточным для предупреждения этого акушерского осложнения. У пациенток с реализованными ПР при ретроспективной оценке частота диагностики ИЦН при цервикометрии в 18^{+0} – 20^{+6} неделю беременности составляет только 1,0%, что свидетельствует о необходимости поиска дополнительных предикторов. Установлено, что пациентки с ИЦН имеют определенные гормональные и иммунологические характеристики, проявляющиеся более низким уровнем Pg более высоким уровнем иммуноглобулинов классов А и G к E2 и BaP, а также более высоким уровнем иммуноглобулинов класса G к Pg. Данный факт расширяет представление о патогенезе, как ПР в целом, так, и ИЦН, в частности, поскольку BaP, являясь ЭХД и маркером, определяющим уровень влияния антропогенных факторов и загрязненности окружающей среды, может потенциально увеличивать риск ПР, особенно у пациенток с ИЦН.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм профилактики ПР. Разработанный алгоритм профилактики ПР основан на использовании компьютерной программы «Прогнозирование преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», включающей оценку длины замкнутой части шейки матки, наличие активного курения, уровень иммуноглобулинов класса А к прогестерону и уровень иммуноглобулинов класса G к бензо[а]пирену.

Применение прогестерона вагинально в сочетании с разгрузочным акушерским куполообразным pessarium или серкляжем у выделенной программой

группы высокого риска реализации ПР способствует улучшению перинатальных исходов в сравнении с выжидательной тактикой (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Алгоритм профилактики преждевременных родов

Проведенное исследование позволило сформулировать следующие **выводы:**

1. Частота встречаемости истмико-цервикальной недостаточности у беременных крупного промышленного региона (на примере Кемеровской области – Кузбасса) составляет 5,0% при частоте преждевременных родов – 5,8%. У

пациенток с реализованными преждевременными родами частота истмико-цервикальной недостаточности в 18⁺⁰–20⁺⁶ недель беременности составляет 1,0%.

2. Основным фактором риска преждевременных родов выступает укорочение шейки матки до 25 мм и менее (ОШ = 67,2; 95% ДИ: 7,8–575,8), изолированное использование этого критерия имеет высокую чувствительность (96,9%), но низкую специфичность (43,2%). Клинико-анамнестическими факторами риска являются возраст женщины моложе 20 лет (ОШ = 1,7; 95 % ДИ: 1,1–2,6) и старше 35 лет (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,3–2,0), активное курение (ОШ = 3,7; 95% ДИ: 3,1–4,4), первые роды (ОШ = 1,2; 95% ДИ: 1,1–1,5), наличие акушерских осложнений (гипертензивные расстройства, внутрипеченочный холестаз, анемия, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дистресс плода). Наиболее значимыми факторами риска ПР в сроке < 32 недель следует считать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ОШ = 41,5; 95% ДИ: 25,9–66,6), предлежание плаценты (ОШ = 40,04; 95% ДИ: 32,0–50,1), укорочение шейки матки менее 25 мм (ОШ = 67,2; 95% ДИ: 7,8–575,8), хориоамнионит (ОШ = 11,1; 95% ДИ: 8,7–14,0); в сроке 32⁺⁰ – 33⁺⁶ недели - предлежание плаценты (ОШ = 13,9; 95% ДИ: 10,3 – 18,7); в сроке 34⁺⁰ – 36⁺⁶ недель – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ = 11,7; 95% ДИ: 7,9–17,0), предлежание плаценты (ОШ = 9,37; 95% ДИ: 7,8–11,3), внутрипеченочный холестаз (ОШ = 5,76; 95% ДИ: 5,1 – 6,6).

3. Беременные с истмико-цервикальной недостаточностью характеризуются ($p < 0,001$) более низким уровнем прогестерона ($p = 0,001$) в сыворотке крови, более высоким уровнями иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу ($p = 0,0005$ и $p < 0,0001$ соответственно) и бензо[а]пирену ($p < 0,0001$), а также более высокой концентрацией иммуноглобулинов класса G к прогестерону относительно беременных без истмико-цервикальной недостаточности. У активно курящих женщин с этим заболеванием имеют место значимо более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к эстрадиолу (соответственно $p < 0,0001$ и $p = 0,01$) и бензо[а]пирену ($p = 0,0003$), а также иммуноглобулина класса G к прогестерону ($p < 0,0001$), в то время как у пассивно курящих выше только

иммуноглобулина класса G к эстрадиолу ($p = 0,005$), прогестерону ($p = 0,0297$) и бензо[а]пирену ($p < 0,0001$).

4. Существует прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнями антител иммуноглобулинов классов A и G к прогестерону ($r = 0,69$) и бензо[а]пирену ($r = 0,74$); при увеличении уровней этих антител срок преждевременных родов уменьшается.

5. Доказанными иммунологическими предикторами риска преждевременных родов следует считать уровни антител иммуноглобулинов A к прогестерону > 2 у.е. ($AUC = 0,649$, $p = 0,0003$) и антител иммуноглобулинов G к бензо[а]пирену > 9 у.е. ($AUC = 0,785$, $p < 0,0001$). Эти показатели могут быть использованы для прогнозирования преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью с помощью компьютерной программы.

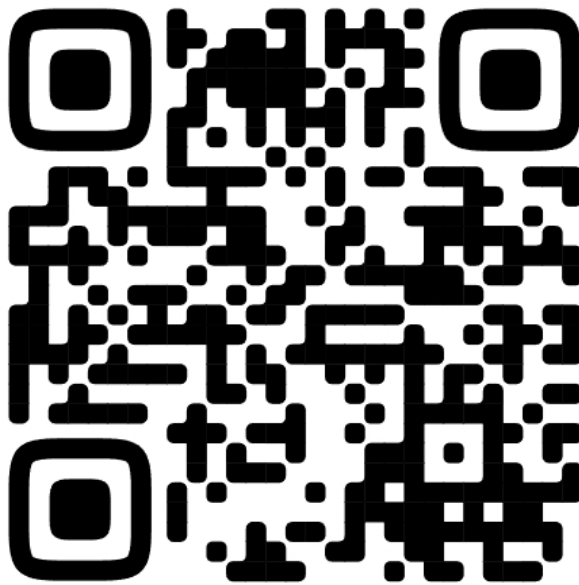
6. Компьютерная программа прогнозирования преждевременных родов на основе бинарной логистической регрессии, включающая оценку уровней иммуноглобулинов класса A к прогестерону, иммуноглобулинов класса G к бензо[а]пирену, длину шейки матки (менее 25 мм) и активное курение, является высокоинформативной [доля правильной классификации общего неблагоприятного исхода (преждевременных родов) на независимой выборке – 80,0%, AUC – 0,866; $p < 0,0001$], ее чувствительность составляет 86,1%, специфичность – 74,3%. Оптимальный порог отсечения равен $p > 0,302$.

7. Разработанный алгоритм профилактики преждевременных родов с использованием предложенной компьютерной программы прогнозирования позволяет обосновать превентивные меры в группе высокого риска. Применение прогестерона вагинально в сочетании с разгрузочным акушерским куполообразным pessarium или серкляжем способствует улучшению перинатальных исходов в сравнении с выжидательной тактикой: общая частота преждевременных родов при этом ниже в 2 раза ($p < 0,001$), в том числе ранних – в 2,7 раза ($p = 0,01$), а экстремально ранних преждевременных родов – в 2,6 раза ($p = 0,023$); частота внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных при использовании серкляжа меньше в 2,4 раза ($p < 0,001$), при использовании pessarium

– в 5,1 раза ($p < 0,001$); частота гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных ниже в 2,3 раза ($p = 0,002$), потребности в ИВЛ – в 2,6 раза ($p = 0,04$), а показатель младенческой смертности ниже в 5 раз ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов сформулированы следующие **практические рекомендации:**

1. Для прогнозирования риска преждевременных родов у всех беременных в сроке 18^{+0} – 20^{+6} неделю беременности целесообразно использовать компьютерную программу «Прогнозирование преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613012 от 01.03.2022 года), включающую оценку следующих показателей: длина замкнутой части цервикального канала шейки матки, определяемая при ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии, наличие активного курения, уровень Ig класса А к прогестерону, уровень Ig класса G к бенз[а]пирену.



2. При выявлении высокого риска преждевременных родов необходимо ввести разгрузочный куполообразный акушерский пессарий или наложить серкляж по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой в сочетании с назначением микронизированного прогестерона вагинально до 34 недель беременности.

3. При выборе метода коррекции необходимо информировать женщину о меньшей частоте внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденного при применении разгрузочного куполообразного акушерского pessaria.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные научному обоснованию методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и у первобеременных женщин, усовершенствование методик оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности как во время, так и вне беременности. Отдельное перспективное направление составляет углубленное изучение влияния бензо[а]пирена на патогенез акушерских осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	Альфафетопротейн
БФ	Бензофенолы
БСА	Бычий сывороточный альбумин
БФА	Бисфенол А
ВЖК	Внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ГАУЗ	Государственное автономное учреждение здравоохранения
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭС	Диэтилстилбэстрол
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗРП	Задержка роста плода
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
ИЦН	Истмико-цервикальная недостаточность
КОДКБ	Кузбасская областная детская клиническая больница
КОМИАЦ	Кемеровский областной медицинский информационно-аналитический центр
М	Среднее значение
Me	Медиана
МВС	Мочевыделительная система
МКБ	Международная классификация болезней
17-ОПК	17 – оксипрогестерона капроат
ОШ	Отношение шансов
ПАМГ-1	Человеческий плацентарный α -микроглобулин-1 амниотической жидкости
ПАУ	Полициклические ароматические углеводороды
ПБДЭ / ПБД	Полибромированные дифениловые эфиры / полибромированные дифенилы
ПОНРП	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР	Преждевременные роды
ПРПО	Преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСИФР-1	Фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста
ПЦР	Полимеразно-цепная реакция
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование

РМЖ	Рак молочной железы
СПЯ	Синдром поликистозных яичников
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТМБ	3,3',5,5' – тетраметилбензидин
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
ЦН	Цервикальная недостаточность
ЦНС	Центральная нервная система
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХД	Эндокринные химические дизрапторы
ЭХО-КГ	Эхокардиография
ACOG	Американский колледж акушеров-гинекологов
ASCUS	Atypia squamous epithelial cells of unknown significance, клетки плоского эпителия с атипией неясного значения
AUC	Area Under Curve, площадь под кривой
BaP	бензо[а]пирен
BPDE-I	Метаболит бензо[а]пирена r-7,t-8-дигидродиол-t-9,10-окси-7,8,9,10-тетрагидробензо[а]пирен
COGC	Канадский колледж акушеров-гинекологов
E2	Эстрадиол
HSIL	High intraepithelial neoplasia, интраэпителиальные изменения плоского эпителия тяжелой степени
LSIL	Light intraepithelial neoplasia, интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени
PAPP-A	Ассоциированный с беременностью белок А плазмы
PBS	Натрий-фосфатный буфер
Pg	Прогестерон
ROC	Receiver operating characteristic, рабочая характеристика кривой
U-test	Критерий Манна-Уитни
δ	Стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцова, М. С. Способ ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью // М. С. Воронцова, Е. Н. Кравченко, О. Ю. Цыганкова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1 (72). – С. 39–44.
2. Ди Ренцо, Дж. К. Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики? / Дж. К. Ди Ренцо, Ю. Э. Доброхотова, Э. А. Маркова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 4. – С. 267–274.
3. Елизарова, Н. Н. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель беременности // Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, Е. Г. Поленок // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 3. – С. 58–62.
4. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации : [электронный ресурс] / Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/671_1.
5. Коновалов, В. Н. Профилактика преждевременных родов современное состояние проблемы (обзор литературы) / В. Н. Коновалов, В. Б. Цхай, Н. М. Яметова // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5 (125). – С. 5–11.
6. Любимова, А.И. Результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности наложением двойного П-образного шва на шейку матки / А.И. Любимова, Н.М. Мамедалиева // Акушерство и гинекология. – 1981. – №9. – С. 40-43.
7. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т. 1. – 720 с.
8. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов / Ю.С. Семенов, В.Ф. Долгушина, М.Г. Москвичева, В.С. Чулков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20. – № 1. – С. 54-60.
9. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного pessaria и

серкляжа / С. В. Баринов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 140-148.

10. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза и факторы риска развития преждевременных родов / С.А. Яхьяева, З.А. Абусуева, М.И. Омарпашаева и др. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 132-135.

11. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: Геотар-Медиа, 2021. – 172С.

12. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, И.В. Савенкова и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – №27(4). – С.27-37.

13. Преждевременные роды: влияние факторов риска на исходы беременности / Р.Ш. Халитова, А.М. Зиганшин, И.Г. Мухаметдинова, В.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т.71. – № 3. – С. 43-52.

14. Преждевременные роды: новые возможности прогнозирования / И.О. Мусалаева, Е.В. Тарасенко, И.Н. Костин и др. // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т.8 – № S3 (29). – С. 10-14.

15. Прогнозирование преждевременных родов на основании клинко-анамнестических данных и состояния микробиоты влагалища / Л.В. Хаяутин, С.В. Ворошила, Е.В. Кудрявцева и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 20-27.

16. Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров / Д. Риццо, И. Маппа, В.О. Бицадзе и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 4. – С. 269-277.

17. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А. Н. Глушков, Е. Г. Поленок, Т. П. Аносова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5. – № 1. – С. 39-44.

18. Томаева, К.Г. Матриксные металлопротеиназы как маркеры преждевременных родов у женщин с учетом соматотипа // К.Г. Томаева, С.Н. Гайдуков, Е.Н. Комиссарова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 71-76.

19. Факторы риска самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // Е.А. Мицкевич, Т.С. Дивакова, М.Ф. Разина, Ю.В. Мелешко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 56-68.

20. Федеральная служба государственной статистики. Информация для ведения мониторинга социально-экономического положения субъектов Российской Федерации (данные Росстата 2023): [электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики // Росстат: сайт. – 2023. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/11109/document/13259> (дата обращения 05.03.2024).

21. Шахбазова, Н.А. Современные представления о преждевременных родах и его предикторы / Шахбазова Н.А. // Actual Issues in Modern Gynecology and Perinatology. – 2023. – Т. 10. – № 2. – С. 18-26.

22. A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence / E. R. Guzman, D. M. Pisatowski, A. M. Vintzileos [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177. – № 3. – P. 660-665.

23. A comprehensive review of randomized clinical trials in three medical journals reveals 396 medical reversals / D. Herrera-Perez, A. Haslam, T. Crain [et al.] // Elife. – 2019. – Vol. 8. – e45183.

24. A prognostic model, including quantitative fetal fibronectin, to predict preterm labour: the QUIDS meta-analysis and prospective cohort study / S.J Stock, M. Horne, M. Bruijn et al. // J. Health. Technol. Assess. – 2021. – Vol.25. – №52. – P.1-168.

25. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth / K. H. Nicolaidis, A. Syngelaki, L. C. Poon [et al.] // N Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374. – № 11. – P. 1044-1052.

26. 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. – № 9. – e20099.
27. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – № 2 Pt 1. – P. 372-379.
28. Al Jishi, T. Current perspective of diethylstilbestrol (DES) exposure in mothers and offspring / T. Al Jishi, C. Sergi // *Reprod. Toxicol.* – 2017. – Vol. 71. – P. 71-77.
29. Altered expression of histone deacetylases, inflammatory cytokines and contractile-associated factors in uterine myometrium of Long Evans rats gestationally exposed to benzo[a]pyrene / A. Laknaur, T. L. Foster, L. E. Bobb [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2016. – Vol. 36. – № 6. – P. 827-835.
30. Analysis of risk factors related to extremely and very preterm birth: a retrospective study / X. Ji, C. Wu, M. Chen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – 818.
31. Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE) / M. Groussolles, N. Winer, L. Sentilhes [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 227. – № 2. – P. 271.e1-271.e13.
32. Association between low ambient temperature during pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis / T. Ruan, Y. Yue, W. Lu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2023. – Vol. 136. – № 19. – P. 2307-2315.
33. Association Between Placental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHS), Oxidative Stress, and Preterm Delivery: A Case-Control Study / P. Agarwal, L. Singh, M Anand, A. Taneja // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 2018. – Vol. 74. – №2. – P. 218-227.
34. Association between trimester-specific exposure to thirteen endocrine disrupting chemicals and preterm birth: Comparison of three statistical models / Y. Chen, H. Xiao, A. Namat [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2022. – Vol. 851. – Pt 2. – 158236.

35. Association of air pollution and heat exposure with preterm birth, low birth weight, and stillbirth in the us: a systematic review / B. Bekkar, S. Pacheco, R. Basu, N. DeNicola // JAMA Netw. Open. – 2020. – Vol. 3. – № 6. – e208243.
36. Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis and systematic review / A. Namat, W. Xia, C. Xiong [et al.] // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2021. – Vol. 220. – 112400.
37. Association of IL-4 and IL-10 Polymorphisms With Preterm Birth Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. L. Cao, X. Y. Zhou, N. X. Xu [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 917383.
38. Association of maternal prenatal copper concentration with gestational duration and preterm birth: a multicountry meta-analysis / N. K. Monangi, H. Xu, Y. M. Fan [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2024. – Vol. 119.– № 1. – P. 221-231.
39. Association of maternal prenatal selenium concentration and preterm birth: a multicountry meta-analysis / N. Monangi, H. Xu, R. Khanam [et al.] // BMJ Glob. Health. – 2021. – Vol. 6. – № 9. – e005856.
40. Association of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes With Preterm Birth / Y. Zhang, V. Mustieles, J. Yland [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2020. – Vol. 3. – № 4. – e202159.
41. Associations between Phthalate Exposure and Gestational Age at Delivery in a Diverse Pregnancy Cohort / L. Sienas, C. Albright, Y. Ni [et al.] // Toxics. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – 754.
42. Benzo[a]pyrene in the ambient air in the czech republic: emission sources, current and long-term monitoring analysis and human exposure / M. Schreiberová, L. Vlasáková, O. Vlček [et al.] // Atmosphere. – 2020. – № 11. – 955.
43. Bieber, K. B. Cervical Cerclage. 2023 Jul 25 / K. B. Bieber, S. M. Olson // In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
44. Biggio, J. R. Jr. Current Approaches to Risk Assessment and Prevention of Preterm Birth-A Continuing Public Health Crisis / J. R. Jr. Biggio // Ochsner J. – 2020. Vol. 20. – № 4. – P. 426–433.

45. Birth Outcomes in des children and grandchildren: a multigenerational national cohort study on informative families / L. Gaspari, M. O. Soyer-Gobillard, N. Rincheval [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2023. – Vol. 20. – № 3. – P. 2542.
46. Brown, R. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage / R. Brown, R. Gagnon, M. F. Delisle // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 233-247.
47. Bukowska, B. Influence of benzo(a)pyrene on different epigenetic processes / B. Bukowska, P. Sicińska // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 24. – P. 13453.
48. Can prophylactic transvaginal cervical cerclage improve pregnancy outcome in patients receiving cervical conization? A meta-analysis / T. Wang, R. Jiang, Y. Yao, X. Huang // *Ginekol. Pol.* – 2021. – Vol. 92. – № 10. – P. 704-713.
49. Cervical cerclage for prevention of preterm birth and adverse perinatal outcome in twin pregnancies with short cervical length or cervical dilatation: A systematic review and meta-analysis / F. D'Antonio, N. Eltaweel, S. Prasad [et al.] // *PLoS Med.* – 2023. – Vol. 20. – № 8. – e1004266.
50. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial / M. K. Hoffman, R. G. Clifton, J. R. Biggio [et al.] // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330. – № 4. – P. 340-348.
51. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial / M. Goya, L. Pratcorona, C. Merced [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – № 9828. – P. 1800-1806.
52. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial / K. H. Nicolaides, A. Syngelaki, L. C. Poon [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – № 1. – P. 3.e1-9.
53. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins) / M. Goya, M. de la Calle, L. Pratcorona [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 145-152.

54. Cervical pessary vs vaginal progesterone for prevention of preterm birth in women with twin pregnancy and short cervix: economic analysis following randomized controlled trial / K. D. Le, L. K. Nguyen, L. T. M. Nguyen [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 55. – № 3. – P. 339-347.
55. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies / G. U. Eleje, A. C. Eke, J. I. Ikechebelu [et al.] // *Cochrane Database Sys Rev.* – 2020. – Vol. 9. – № 9. – CD012871.
56. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births / E. M. Philips, S. Santos, L. Trasande [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17. – № 8. – e1003182.
57. Chiang, C. Environmental Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health / C. Chiang, S. Mahalingam, J. A. Flaws // *Semin. Reprod. Med.* – 2017 – Vol. 35. – № 3. – P. 241-249.
58. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / A. M. Aubin, L. McAuliffe, K. Williams [et al] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2023. – Vol. 5. – № 8. – P. 101024.
59. Comparison of Serum Benzo(a)pyrene Diol Epoxide–Protein Adducts Level between Kretek Cigarette Smokers and Nonsmokers and the Related Factors / A. D. Susanto, N. Yusril, J. Zaini, F. Nuwidya // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 12. – №1. – P. 52-56.
60. Complications Associated with Cervical Cerclage: A Systematic Review / S. Alani, J. Wang, E. Suarhana [et al.] // *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. 4-9.
61. Conde-Agudelo, A. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. H. Nicolaides // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, №1. – P. 42-65.e2.
62. Conde-Agudelo, A. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth?

Evidence from a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 3. – P. 440-461.e2.

63. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk / R. B. Lathi, C. A. Liebert, K. F. Brookfield [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102. – №. 1. – P. 123-128.

64. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification / M. A. La Merrill, L. N. Vandenberg, M. T. Smith [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 45-57.

65. Consequences of cervical pessary for subsequent pregnancy: follow-up of randomized clinical trial (ProTWIN) / E. V. J. van Limburg Stirum, S. J. Zegveld, N. E. Simons [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 59, № 6. – P. 771-777.

66. Correction: Effects of Benzo [a]pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-control study from the birth cohort in China / N. Zhao, W. Wu, S. Cui [et al.] // *Environ. Health.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 55.

67. Decidual cell FKBP51-progesterone receptor binding mediates maternal stress-induced preterm birth / O. Guzeloglu-Kayisli, N. Semerci, X. Guo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2021. – Vol. 118, № 1. – e2010282118.

68. Defilipo, É.C. Factors associated with premature birth: a case-control study / E.C. Defilipo, P.S.C. Chagas, C.M. Drumond, L.C. Ribeiro // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2022.

69. Deindl, P. From structural modalities in perinatal medicine to the frequency of preterm birth / P. Deindl, A. Diemert // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 42, №4. – P. 377-383.

70. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): A prospective cohort study and individual participant data meta-analysis / S. J. Stock, M. Horne, M. Bruijn [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – e1003686.

71. Development of children born to women with twin pregnancies treated with cervical pessary or vaginal progesterone: Follow-up of a randomized controlled trial / V.

T. T. Tran, N. A. Nguyen, N. T. Nguyen, [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2023. – Vol. 102, № 5. – P. 626-634.

72. Di Renzo, G.C. Termination of pregnancy: what can we do for the prevention? / G.C. Di Renzo, Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova // *Rus. J. of Woman and Child Health.* – 2020. – №3(4). – P. 267–274.

73. Dietary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Consumption and Risk of Adverse Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Sewor, S. Eliason, J. J. K. Jaakkola [et al.] // *Amegah. AK. Environ. Health Perspect.* – 2024. – Vol. 132, № 1. – 16002.

74. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial / G. Saccone, G. M. Maruotti, A. Giudicepietro [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2017. – Vol. 318. – №23. – P. 2317-2324.

75. Effects of Benzo[a]pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-control study from the birth cohort in China / N. Zhao, W. Wu, S. Cui [et al.] // *Environ. Health.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 48.

76. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis / C. Chatzakis, A. Efthymiou, A. Sotiriadis, G. Makrydimas // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 11. – P. 1444-1457.

77. Endocrine disrupting chemical-associated hair product use during pregnancy and gestational age at delivery: a pilot study / E. V. Preston, V. Fruh, M. R. Quinn [et al.] // *Environ. Health.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 86.

78. Environmental contaminants exposure and preterm birth: a systematic review / M. G. Porpora, I. Piacenti, S. Scaramuzzino [et al.] // *Toxics.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – 11.

79. Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis / J. T. Rumph, V. R. Stephens, A. E. Archibong [et al.] // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* – 2020. – Vol. 232. – P. 57-78.

80. Enzyme activities during Benzo[a]pyrene degradation by the fungus *Lasiodiplodia theobromae* isolated from a polluted soil / H. Cao, C. Wang, H. Liu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 865.

81. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials / EPPPIC Group // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10280. – P. 1183-1194.

82. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis / J. E. Norman, J. Norrie, G. MacLennan, [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – e1003506.

83. Factors associated with premature birth: a case-control study / E. C. Defilipo, P. S. C. Chagas, C. M. Drumond, L. C. Ribeiro // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2022. – Vol. 40. – e2020486.

84. Ferreira, A. Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review / A. Ferreira, J. Bernardes, H. Gonçalves // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 4360.

85. Food packaging's materials: A food safety perspective / M. S. Alamri, A. A. A. Qasem, A. A. Mohamed [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 8. – P. 4490-4499.

86. Glutathione-deficient mice have increased sensitivity to transplacental benzo[a]pyrene-induced premature ovarian failure and ovarian tumorigenesis / J. Lim, G. W. Lawson, B. N. Nakamura [et al.] // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 908-917.

87. Goodell, M. Are Cervical Pessaries Effective in Preventing Preterm Birth? / M. Goodell, L. Leechalad, V. Soti // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – e51775.

88. Gupta, J. K. Systematic review of preterm birth multi-omic biomarker studies / J. K. Gupta, A. Alfievic // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2022. – Vol. 24. – P. 1 – 24.

89. How to screen the cervix and reduce the risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic women without a prior preterm birth / S. U. Lee, G. Jung, H. W. Kim, H. S. Ko // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2023. – Vol. 66, № 5. – P. 337–346.
90. Identifying the barriers to universal cervical length screening for preterm birth prevention at a tertiary hospital in Thailand (patient's perspectives): implementation research / S. Chawanpaiboon, V. Titapant, S. Anuwutnavin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 304(5). – P.1179 – 1188.
91. Impact of different cooking methods on polycyclic aromatic hydrocarbons in rabbit meat / R. Siddique, A. F. Zahoor, H. Ahmad [et al.] // *Food. Sci. Nutr.* – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 3219 – 3227.
92. Influence of maternal endocrine disrupting chemicals exposure on adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis / B. Liu, X. Lu, A. Jiang [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2024. – Vol. 270. – P. 115851.
93. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis / A. Care, S. J. Nevitt, N. Medley [et al.] // *BMJ.* – 2022. – Vol. 376. – e064547.
94. Julious, S. A. Sample sizes for clinical trials with normal data / S. A. Julious // *Stat. Med.* – 2004. – Vol. 23, № 12. – P. 1921-1986.
95. Key to life: physiological role and clinical implications of progesterone / B. Nagy, J. Szekeres-Barthó, G. L. Kovács [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 20. – 11039.
96. Laelago, T. Determinants of preterm birth among mothers who gave birth in East Africa: systematic review and meta-analysis / T. Laelago, T. Yohannes, G. Tsige // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – 10.
97. Liao, L. Association of Low Birth Weight and Premature Birth With the Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis / L. Liao, Y. Deng, D. Zhao // *Front. Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – P. 405.
98. Manning, F. A. The fetal biophysical profile: a critical appraisal / F. A. Manning // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 975-985.

99. Maternal bisphenol urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes: A population-based prospective cohort / C. M. Sol, C. van Zwol-Janssens, E. M. Philips [et al.] // *Environ. Health.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 60.
100. Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes / A. B. Kofoed, L. Deen, K. S. Hougaard [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 861-872.
101. Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis / Y. Wu, J. Wang, Y. Wei [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2022. – Vol. 292, Pt A. – 118264.
102. Maternal Occupational Risk Factors and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. A. Adane, R. Iles, J. A. Boyle [et al.] // *Public Health Rev.* – 2023. – Vol. 44. – 1606085.
103. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets / R. P. Cornish, M. C. Magnus, S. K. Urhoj [et al.] // *BMC Med.* – 2024. – Vol. 22, № 1. – 10.
104. Measures of Racism and Discrimination in Preterm Birth Studies / P. Balascio, M. Moore, M. Gongalla [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol. 141. – №1. – P. 69-83.
105. Mediation by hormone concentrations on the associations between repeated measures of phthalate mixture exposure and timing of delivery / A. L. Cathey, M. T. Aung, D. J. Watkins [et al.] // *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 374-383.
106. Meta-analysis of genome-wide association studies of gestational duration and spontaneous preterm birth identifies new maternal risk loci / A. Pasanen, M. K. Karjalainen, FinnGen [et al.] // *PLoS Genet.* – 2023. – Vol. 19, № 10. – e1010982.
107. Micronutrient supplementation interventions in preconception and pregnant women at increased risk of developing pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / S. Gunabalasingam, D. De Almeida Lima Slizys, O Quotah [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2023. – Vol. 77, № 7. – P. 710-730.

108. Migdał, W. The Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Traditionally Smoked Cheeses in Poland / W. Migdał, M. Walczycka, Ł. Migdał // *Polycycl. Aromat. Compd.* – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 1-13.
109. Mohamed Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies / H. Abdel-Aleem, O. M. Shaaban, M. A. Abdel-Aleem, A. Aboelfadle // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2022. – № 12. – CD014508.
110. Nationwide health risk assessment of juvenile exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the water body of Chinese lakes / Y. He, C. Yang, W. He, F. Xu // *Sci. Total Environ.* – 2020. – Vol. 723. – 138099.
111. Nicolella, H. D. Epigenetic Inheritance: Intergenerational Effects of Pesticides and Other Endocrine Disruptors on Cancer Development / H. D. Nicolella, S. de Assis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – 4671.
112. O'Brien, D. P. The Shirodkar stitch / D. P. O'Brien, J. F. Murphy // *Lancet.* – 1977. – Vol. 2, № 8043. – P. 873-874.
113. Olgun, B. Polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations in soils of greenhouses located in Aksu Antalya, Turkey. *Water Sci* / B. Olgun, G. Doğan // *Technol.* – 2020. – Vol. 81, № 1. – P. 283-292.
114. Overview of biological mechanisms of human carcinogens / N. Birkett, M. Al-Zoughool, M. Bird, [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* – 2019. – Vol. 22, № 7-8. – P. 288-359.
115. Padmanabhan, V. Praegnatio Perturbatio-Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals / V. Padmanabhan, W. Song, M. Puttabyatappa // *Endocr. Rev.* – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 295-353.
116. Perioperative complications of a transvaginal cervical cerclage in singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis van / C. E. Dijk, S. H. Breuking, S. Jansen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 5. – P. 521-534.e19.
117. Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth in Women With Short Cervixes: A Randomized Controlled Trial / R. C. Pacagnella, T. V. Silva, J. G. Cecatti [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 139, № 1. – P. 41-51.

118. Pesticides exposure through environment and risk of pre-term birth: a study from Agra city / M. Anand, L. Singh, P. Agarwal [et al.] // *Drug. Chem. Toxicol.* – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 471-477.

119. Phthalate Exposures and Placental Health in Animal Models and Humans: A Systematic Review / T. N. Seymore, Z. Rivera-Núñez, P. A. Stapleton [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2022. – Vol. 188, № 2. – P. 153-179.

120. Polybrominated diphenyl ethers in early pregnancy and preterm birth: Findings from the NICHD Fetal Growth Studies / Z. Wang, C. Zhang, P. L. Williams [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2022. – Vol. 243. – 113978.

121. Postmenopausal Breast Cancer Risk in Relation to Antibodies Specific to Benzo[a]Pyrene, Estradiol and Progesterone / A. Glushkov, E. Polenok, M. Kostyanko [et al.] // *Iran. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – e4212.

122. Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation / E. Nooshin, M. Mahdiss, R. Maryam [et al.] // *J. Med. Life.* – 2020. – Vol. 13(4). – P. 536-542.

123. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis / I. J. Walter, M. J. Klein Haneveld, A. T. Lely [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2021. – Vol. 20, № 10. – 102901.

124. Prenatal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Benzo[a]pyrene–DNA Adducts, and Genomic DNA Methylation in Cord Blood / J. B. Herbstman, D. Tang, D. Zhu [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 733-738.

125. Preterm birth and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / F. W. Sendeku, F. Y. Beyene, A. A. Tesfu [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 1321-1333.

126. Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis / Y Zhuang, H. Li, Q. Na [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. 93-110.

127. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial / L. Dugoff, V. Berghella, H. Sehdev [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 573-579.

128. Racial/ethnic disparities in pregnancy and prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals commonly used in personal care products / M. Chan, C. Mita, A. Bellavia [et al.] // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 98-112.

129. Relationship Between Outdoor Air Pollutant Exposure and Premature Delivery in China- Systematic Review and Meta-Analysis / X. Wang, X. Wang, C. Gao [et al.] // *Int. J. Public. Health.* – 2023. – Vol. 68. – 1606226.

130. Relationships among polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center, and effects on fetal growth / F. P. Perera, D. Tang, V. Rauh [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 8. – P. 1062-1067.

131. Risk of breast cancer associated with long-term exposure to benzo[a]pyrene (BaP) air pollution: Evidence from the French E3N cohort study / A. Amadou, D. Praud, T. Coudon [et al.] // *Environ. Int.* – 2021. – Vol. 149, № 1. – 106399.

132. Risk of preterm birth for placenta previa or low-lying placenta and possible preventive interventions: A systematic review and meta-analysis / C. H. J. R. Jansen, C. E. van Dijk, C. E. Kleinrouweler [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – 921220.

133. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes / M.-A. Davey, L. Watson, J. A. Rayner, S. Rowlands // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – 2015. – CD004902.

134. Shennan, A. H. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75 // A. H. Shennan, L. Story; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists // *BJOG.* – 2022. – Vol. 129, № 7. – P. 1178-1210.

135. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length / A. O. Odibo, V. Berghella, M. S. To [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 55-60.

136. Socioeconomic inequalities and adverse pregnancy outcomes in the UK and Republic of Ireland: a systematic review and meta-analysis / K. Thomson, M. Moffat, O. Arisa [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – e042753.

137. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple feto-maternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways / M. S. Jr Vidal, R. C. V. Lintao, M. E. L. Severino [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – 1015622.

138. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk / R. H. Lian, P. A. Qi, T. Yuan [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 24. – e26303.

139. Thakur, M. Cervical Insufficiency. 2022 Dec 17 / M. Thakur, K. Mahajan // In: *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

140. Thangatorai, R. Cervical pessary in the prevention of preterm births in multiple pregnancies with a short cervix: PRISMA compliant systematic review and meta-analysis / R. Thangatorai, F. C. Lim, S. Nalliah // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, № 12. – P. 1638-1645.

141. The Arabin pessary to prevent preterm birth in women with a twin pregnancy and a short cervix: the STOPPIT 2 RCT / J. E. Norman, J. Norrie, G. MacLennan [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2021. – Vol. 25, № 44. – P. 1-66.

142. The association of prenatal exposure to benzophenones with gestational age and offspring size at birth / H. Teiri, M. R. Samaei, M. Dehghani [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2022. – Vol. 29, № 17. – P. 24682-24695.

143. The effectiveness of transabdominal cerclage placement via laparoscopy or laparotomy: a systematic review and meta-analysis / C. C. Hulshoff, A. Hofstede, J. Inthout [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2023. – Vol. 5, № 1. – 100757.

144. The efficacy of emergency cervical cerclage in singleton and twin pregnancies: a systematic review with meta-analysis / C. C. Hulshoff, R. P. Bosgraaf, M.

E. A. Spaanderman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2023. – Vol. 5, № 7. – 100971.

145. The Minderoo-Monaco Commission on Plastics and Human Health / P. J. Landrigan, H. Raps, M. Cropper [et al.] // *Ann. Glob. Health.* – 2023. – Vol. 89, № 1. – P. 23.

146. The Potential Relationship Between Environmental Endocrine Disruptor Exposure and the Development of Endometriosis and Adenomyosis / V. R. Stephens, J. T. Rumph, S. Ameli [et al.] // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 12. – 807685.

147. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – n71.

148. The prospective epidemiological research studies in IrAN (PERSIAN) birth cohort protocol: Rationale, design and methodology / M. J. Z. Sakhvidi, N. Danaei, P. Dadvand [et al.] // *Longit. Life Course Stud.* – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 241-262.

149. The Risk of Preterm Birth in Women with Three Consecutive Deliveries-The Effect of Number and Type of Prior Preterm Births / L. Hiersch, Y. Pasternak, N. Melamed [et al.] // *Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 3933.

150. 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. – e0269478.

151. The role of cervical pessary and progesterone therapy in the phenomenon of placenta previa migration / S. V. Barinov, I. V. Shamina, G. C. Di Renzo [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 913-919.

152. The Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Gestation and Pregnancy Outcomes / M. Puche-Juarez, J. M. Toledano, J. Moreno-Fernandez [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 21. – 4657.

153. The role of PTB clinics: a review of the screening methods, interventions and evidence for preterm birth surveillance clinics for high-risk asymptomatic women /

G. Vernet, H. Watson, A. Ridout [et al.] // Women's Health Bulletin. – 2017. – Vol. 44, № 4. – e12667.

154. The sex-specific association between maternal urinary paraben levels and offspring size at birth / Y. Hajizadeh, M. Moradnia, G. Kiani Feizabadi, [et al.] // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2021. – Vol. 28, № 27. – P. 36029-36038.

155. Threshold values of antibodies to estrogen, progesteron and benzo [a] pyrene as a risk factor for the development of endometriosis / N. V .Artymuk, V. O. Chervov, L. N. Danilova [et al.] // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 285-289.

156. Urinary glyphosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation / C. Lesseur, K. V. Pathak, P. Pirrotte [et al.] // Environ. Res. – 2022. – Vol. 203. – 111811.

157. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolite Associations with Biomarkers of Inflammation, Angiogenesis, and Oxidative Stress in Pregnant Women / K. K. Ferguson, T. F. McElrath, G. G. Pace [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2017. – Vol. 51. – № 8. – P. 4652-4660.

158. Use of personal care products during pregnancy and birth outcomes - A pilot study / M. Chan, E. V. Preston, V. Fruh [et al.] // Environ. Res. – 2023. – Vol. 225. – 115583.

159. Vaginal progesterone compared with intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis / R. C. Boelig, M. Locci, G. Saccone [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. – 2022. – Vol. 4, № 5. – 100658.

160. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis / R. Romero, A. Conde-Agudelo, A. Rehal [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 59, № 2. – P. 263-266.

161. Wei, Y. Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis / Y. Wei, S. Wang // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 2. – e0278342.

162. WHO. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – 2018. – Vol. 115. – URL: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-14.pdf> (дата обращения 09.03.2024).

163. Wierzchowska-Opoka, M. Emergency Cervical Cerclage / M. Wierzchowska-Opoka, Ż. Kimber-Trojnar, B. Leszczyńska-Gorzelak // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 6. – 1270.

164. Women with high plasma levels of PBDE-47 are at increased risk of preterm birth / M. R. Peltier, M. J. Fassett, Y. Arita [et al.] // J. Perinat. Med. – 2021. – Vol. 49, № 4. – P. 439-447.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1 – Факторы риска преждевременных родов: мета-анализы (n=19) за период 2020–2024 гг

ФИО автора, год, страна	Дизайн/ количество исследований/ количество пациенток	Факторы риска ПР
1	2	3
Adane HA, 2023, Греция [102]	МА/37 исследований/ 1054008 женщин	Увеличение риска ПР на 44% (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,25–1,66) при продолжительном рабочем дне и на 63% (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,03–2,58) при сменной работе
Sendeku FW, 2021, Эфиопия [125]	МА/30 исследований/ 17403 женщин	Гипертензия, вызванная беременностью - ОШ 5,11 (3,73; 7,01), ВИЧ-инфекция – ОШ 4,74 (2,79; 8,05), ПРПО – ОШ 5,36 (3,76; 7,64), проживание в сельской местности – ОШ 2,35 (1,56; 3,55), наличие у матери аборт в анамнезе – ОШ 2,92 (1,91; 4,47), многоплодная беременность – ОШ 3,60 (2,49; 5,19), анемия во время беременности – ОШ 3,41 (2,1; 5,56)
Bekkar B, 2021, США [35]	МА/ 68 исследований /32 798152 родов	Жар, озон или мелкие твердые частицы, этническая принадлежность (афроамериканки)
Landman AJEMC, 2022, Нидерланды [150]	МА, 256650 одноплодных родов: 12 309 с миомой и 244341 без миомы	Миома матки (11,6% против 9,0%; ОШ 1,66, 95% ДИ 1,29–2,14), <34 недель (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,34-2,65), <32 недель (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,40-2,95), <28 недель (ОШ 2,24, 95% ДИ 1,45-3,47)
Walter II, 2021, Нидерланды [123]	МА, 27 исследований	АФС I категории (двойная или тройная позитивность) (ОШ 1,35, $p < 0,01$, $I^2 = 49\%$)
Balascio R, 2022, США [104]	МА, 67 исследований	Расизм и дискриминация
Monangi N, 2021, США [39]	МА, 9946 одноплодных родов живым плодом, 17 географически зон	Селен (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,9 - 1,00)
Liao L, 2020, Китай [97]	МА, 16 исследований, 7295 женщин	Метаболический синдром (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,12–2,65)

Lian RH, 2021, США [138]	МА, 7 когортных исследований, 13 исследований «случай-контроль», 4 перекрестных исследования	Дефицит витамина D во II триместре (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,15 - 1,54, $p = 0,000$)
Pasanen A, 2023, Финляндия [106]	МА, 8542 случая и 89828 пациенток контрольной группы	15 локусов: HAND2, GC (белок, связывающий витамин D) и др.
Gupta JK, 2022, Великобритания [88]	МА, 149 омических исследований	- геномные биомаркеры (нет биомаркеров, соответствующих критериям); - биомаркеры транскриптомики (мРНК TLR4); - протеомные биомаркеры (в шейно-влагалищном секрете - простагландин-синтазы D2 липокалинового типа, в сыворотке крови - хемокины, IL, TNF, TLR4); - метаболомные биомаркеры (глутамат, оксид нитрат, простагландины)
Сао XL, 2022, Китай [37]	МА, исследование 21	- наличие сверхдоминантного гена AA + GG vs. AG полиморфизма IL-10-1082A/G (rs1800896) может быть связано с генетической предрасположенностью к ПР и может выполнять защитную функцию
Laelago T, 2020, Эфиопия [96]	МА, исследований, 134801 участников 58	- возраст < 20 лет (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,33–2,32), - интервал между родами < 24 мес (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,57–2,62), - многоплодная беременность (ОШ 3,44, 95% ДИ 3,02–3,91), - <4 посещений дородового наблюдения (ОШ 5,52, 95% ДИ 4,32–7,05), - отсутствие дородового наблюдения (ОШ 5,77, 95% ДИ 4,27–7,79), - дородовое кровотечение (ОШ 4,90, 95% ДИ 3,48–6,89), гипертония, вызванная беременностью (ОШ 3,10, 95% ДИ 2,34–4,09), - ПРПО (ОШ 5,90, 95% ДИ 4,39–7,93), - ПР в анамнезе (ОШ 3,45, 95% ДИ 2,72–4,38), мертворождение/аборт в анамнезе (ОШ 3,93, 95% ДИ 2,70–5,70), - анемия (ОШ 4,58, 95% ДИ 2,63–7,96), - ВИЧ-инфекция (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,84–3,66), инфекция мочевыводящих путей (ОШ 5,27, 95% ДИ 2,98–9,31), - наличие выделений из влагалища (ОШ 5,33, 95% ДИ - 3,19–8,92), - малярия (ОШ 3,08, 95% ДИ 2,32–4,10)
Cornish RP, 2024, Великобритания [103]	МА, около 29 млн беременных	- низком и высокий ИМТ. - Самый низкий риск ПР был при ИМТ 22,5 кг/м² (95% ДИ 21,5–23,5) среди нерожавших женщин и 25,9 кг/м² (95% ДИ 24,1–31,7) среди повторнородящих женщин

Ruan T, 2023, Китай [33]	МА, исследования 34	- воздействие низкой температуры окружающей среды, (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,04–1,13)
Monangi NK, 2024, США [38]	МА, 10449 одноплодных беременностей, 18 географически различных групп исследований	Увеличение концентрации меди у матери на 1 мкг/мл было связано с более высоким риском ПТБ с ОШ 1,30 (95% ДИ 1,08–1,57)
Philips EM, 2020, Нидерланды [56]	МА, 229158 семей из 28 групп беременных	Дети от курящих при беременности матерей имели более высокий риск ПР (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02–1,15, p = 0,012)
Wang X, 2023, Китай [129]	МА, исследований 18	Воздействие озона на поздних сроках беременности
Thomson K, 2021, Великобритания [136]	МА, исследований 35	- низкие профессиональных/социальных классов (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,33–1,50, I ² 70,97%)

Таблица 2 – Краткое описание наиболее важных ЭХД, влияющих на развитие беременности и источники их получения

Группа ЭДХ	Источники
1	2
Бисфенолы	Пищевая упаковка, бутылки, изделия из металла с покрытием, банки, столовая посуда, порошки для покрытия, медицинские материалы, стоматологические герметики, бумага для термопечати
Фталаты (ПАЭ)	Пищевая упаковка, фармацевтические покрытия, средства личной гигиены (парфюмерия, дезодоранты, мыло, шампуни, лосьоны), игрушки, текстиль, строительные материалы, медицинское оборудование
Пестициды	Борьба с насекомыми, грибками и сорняками
Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)	Строительные материалы, электрооборудование, краски, текстиль, мебель, пены, гидравлические жидкости, процессы горения
Перфторированные алкилированные вещества (ПФАС)/ Перфторированные соединения (ПФУ)	Посуда с антипригарным покрытием, противопожарные пены, водонепроницаемая одежда, средства личной гигиены, противообрастающие краски
Парабены	Средства личной гигиены
Фитоэстрогены	Натуральные: соя (и производные продукты), фасоль, другие бобовые, зерновые, фрукты, овощи

Таблица 3 – Исследования, дизайн, изучаемое вещество и его воздействие на риск ПР

ФИО автора, год, страна	Дизайн исследования/колич ество пациенток	Изучаемое ЭХД	Риск ПР
1	2	3	4
Namat A. et al., 2021, Норвегия [36]	Мета-анализ, 7 исследований	Бисфенол А	Более высокий уровень воздействия ВРА связан с повышенным риском ПР (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,04 - 1,67).
Wu Y., 2022, Китай [101]	Мета-анализ, 59 исследований	Тяжелые металлы, фталаты	Воздействие тяжелых металлов, фталатов связано с ПР.
Liu B., 2024, Китай [92]	Мета-анализ, 101 исследование: когортные (n = 69), «случай-контроль» (n = 32)	ПФАВ (n = 34), фталаты (n = 31), фенолы/парабены (n = 20), хлорорганические соединения (n = 20)	ПФАВ и фталаты были связаны с увеличением риска ПР. Фенол/парабен не увеличивает риск ПР.
Chen Y., 2021, Китай [30]	Проспективное наблюдательное когортное исследование, 847 беременных женщин	4 фталата, 2 парабена, три фенола и 4 бензотриазола и бензотиазола	Бисфенол А - фактор, наиболее способствующий развитию ПР среди обнаруженных ЭХД.
Teiri H., 2022, Иран [142]	Проспективное эпидемиологическо е исследование, 166 беременных	Бензофенолы	Концентрации БФ-3 и БФ-1 были ассоциированы с более низким средним весом девочек при рождении по сравнению с мальчиками.
Gaspari L., 2023, Франция [45]	Общенационально е ретроспективное обсервационное исследование с участием 529 семей женщин/ 73 женщины	ДЭС	Частота ПР составила 2,7% без ДЭС и увеличилась до 14,9% с ДЭС. Масса тела у доношенных детей и внуков женщин, получивших ДЭС при беременности, была выше.
Peltier M.R., 2021, США [164]	Многоцентровое групповое исследование «случай-контроль» 184 женщины со своевременными и 184 женщины с ПР	ПБДЭ	Высокие концентрации ПБДЭ-47 в плазме в первом триместре увеличивают риск показанных и спонтанных ПР.
Sienas L., 2022, США [41]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, 1408 женщин.	14 метаболитов фталатов	Обнаружена взаимосвязь между концентрацией фталатов (моно- н- бутилфталат - МВР) и риском поздних ПР.

Cathey A.L., 2022, США [105]	Проспективное когортное исследование, 976 беременных	Фталаты	Фталаты связаны с увеличением риска ПР. Беременность плодом мужского пола – больший риск увеличения ПР при воздействии фталатов.
Sol C.M., 2021, США [99]	Популяционное проспективное когортное исследование, 1379 беременных	Бисфенол А, S и F	Бисфенолы не были связаны с риском ПР.
Chan M., 2023г, США [128]	Наблюдательное проспективное пилотное исследование, 164 беременных	Средства личной гигиены (фталаты и парабены)	Использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним Z-показателем массы тела при рождении для гестационного возраста.
Lesseur C., 2022, США [156]	Наблюдательное многоцентровое когортное исследование, 163 беременных.	Гербициды на основе глифосата	Взаимосвязь возможна. Необходимы дальнейшие исследования.
Zhang Y., 2020, США [40]	Наблюдательное проспективное когортное, субфертильные пары: 419 женщин.	ПАЭ (ДЭГФ)	Повышенное воздействие метаболитов ДЭГФ на мать увеличивает риск ПР
Wang Z., 2022, США [120]	Наблюдательное многоцентровое многорасовое проспективное исследование, 2046 женщин без ожирения и 396 женщин с ожирением	Полибромдифениловые эфиры (ПБДЭ)	ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском определенных подтипов ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением.
Preston E.V., 2021, США [77]	Наблюдательное когортное проспективное, 156 женщин	Продукты для волос	Частое использование масла для волос ассоциировано с ПР.
Kofoed A.B., 2021, Дания [100]	Ретроспективное «случай-контроль», 885 и 3327 беременных.	Низкохлорированные полихлорированные дифенилы	Повышение риска ПР (ОШ 1,13 (95% ДИ 0,76 - 1,67).
Zhao N., 2022, Китай [66]	Проспективное когортное, 83 недоношенных и 82 доношенных новорожденных	BaP	Повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК.

Таблица 4 - Публикации, включенные в международные базы данных, изучавшие эффективность применения пессария для профилактики ПР (n=10) за период 2020-2024гг

ФИО автора, год, страна	Дизайн исследования/количество пациенток	Результат	Заключение
1	2	3	4
Conde-Agudelo A., 2020, США [61]	МА, 12 исследований (4687 женщин и 7167 плодов/новорожденных)	Не было существенных различий между группами с пессариями и без пессариев по риску спонтанных ПР <34 недель беременности при одноплодной беременности и длиной шейки матки ≤ 25 мм (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,43-1,49).	Авторы не поддерживают применение пессария для профилактики ПР.
Zhuang Y., 2023, Китай, [126]	МА, 16 исследований	Комбинированный подход (пессарий + вагинальный прогестерон) vs вагинальный прогестерон - при одноплодной беременности: снижение частоты ПР < 34 недель (ОШ 0,41, p = 0,001, - при многоплодной беременности: увеличение веса новорожденного при рождении (стандартизованная средняя разница 0,50, p = 0,01).	Пессарий в сочетании с вагинальным прогестероном может быть безопасным и эффективным для предотвращения ПР при одноплодной беременности и увеличения массы новорожденных при многоплодной беременности.
Jansen C.H.J.R., 2022, Нидерланды [132]	МА, СО, 34 исследования	Женщины с предлежанием и низким расположением плаценты имеют высокий риск ПР (46%). Лечение вагинальным прогестероном с дополнительной установкой пессария снижает риск ПР у женщин с предлежанием (8,6 против 23,5%, p=0,031), приводит к трехкратному снижению риска кровотечений во время беременности и / или родов (11,3% vs 33,1% кровотечений, p=0,006)	Цервикальный пессарий может быть полезен как для женщин с предлежанием и низким расположением плаценты, но данные в этой популяции недостаточны и противоречивы.
Hoffman M.K., 2023, США, [50]	РКИ, 544 женщин с длиной шейки матки 20 мм и менее (127	ПР - 45,5% vs 45,6% (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,83- 1,20); Гибель плода / новорожденного - 13,3% vs 6,8% (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,13-3,32).	Использование пессария у нерожавших женщин с одноплодной беременностью и длиной шейки матки 20 мм или менее не

	женщин с пессарием и 127 женщин с рутинным лечением.		снижало риск ПР и было связано с более высоким уровнем внутриутробной или неонатальной/младен- ческой смертности.
Norman J.E., 2021, Великобрита ния, [82]	РКИ, 2228 женщин с двойней, 230 pessaries + progesterone vs progesterone.	- ПР < 34 недель - 18,4% vs 20,6% (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,55– 1,38), p = 0,54; - неблагоприятные неонатальные исходы - 13,4% vs 15,0% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,54– 1,36), p = 0,50.	Пессарий Arabin не снижает риск первичного исхода на 40%. Нельзя исключать меньший положительный эффект от лечения.
Racagnella R.C., 2022, Великобрита ния, [117]	РКИ, 475 женщин – группа pessaries и 461 женщин progesterone.	- частота родов <37 недель - 29,1% vs 31,4% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,72–1,04); - частота родов < 34 недель - 9,9% vs 13,9% (ОШ 0,66, 95% ДИ 0,47–0,93); - выделения из влагалища - 51,6% vs 25,4%, p < 0,001; - боли - 33,1% vs 24,1%, p = 0,002; - вагинальное кровотечение - 9,7% vs 4,8%, p = 0,004	У асимптомных женщин с укорочением шейки матки комбинирование pessaries с прогестероном не снижало частоту неонатальной заболеваемости и смертности по сравнению с одним прогестероном.
Le K.D., 2020, Вьетнам, [54]	РКИ, 300 женщин с двойней и шейкой матки <35 мм, 150 в группу пessaries и 150 в группу progesterone.	- выживаемость новорожденных - 81,4% vs 73,5%, p = 0,02; - средняя общая стоимость на одну женщину - 3146 евро vs 3570 евро, p = 0,048; - затраты на одного новорожденного – 2492 евро vs 2639 евро, p = 0,035.	У женщин с беременностью двойней и короткой шейкой матки пessaries значительно улучшает показатель выживаемости новорожденных без осложнений при одновременном снижении затрат по сравнению с вагинальным прогестероном.
Norman J.E., 2021, Великобрита ния, [141]	РКИ, 503 женщины с двойней и шейкой матки ≤35мм, 250 - pessaries Arabin и 253 – стандартное лечение	- частота спонтанных ПР - 18,4% vs 20,6% (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,55–1,38; p = 0,54; - частота неблагоприятных неонатальных исходов - 13,4% vs 15,0% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,54 –1,36; p = 0,52.	Пессарий Arabin не уменьшал частоту ПР или неблагоприятных неонатальных исходов у женщин с беременностью двойней и короткой шейкой матки.
van Limburg Stirum E.V.J., 2022 Нидерланды [65]	РКИ, 408 женщин с длиной шейки матки <38 мм, 228 - в группу пessaries и 180 - в	- ПР у 3 женщин vs 1 женщина (ОШ 2,57, 95% ДИ 0,28–23,44); - средний балл индекса состояния здоровья составил 0,95 (IQR 0,82–0,95).	Использование pessaries не оказывает долгосрочного влияния на исход последующих беременностей и качество жизни матери.

	контрольную группу, период наблюдения 4 года		
Tran V.T.T., 2023, Вьетнам, [71]	РКИ, 300 женщин с длиной шейки матки ≤ 28 мм и их новорожденных, 150 – группа прогестерона, 150 – группа pessaries	- перинатальная смертность существенно не различались; - нарушения по шкале ASQ-3 по мелкой моторике 6,1% vs 1,3%, $p = 0,01$; - не было выявлено существенных различий в комбинированном исходе перинатальной смертности или выживаемости с отклонениями по шкале ASQ-3 у невыбранных женщин и у женщин с длиной шейки матки ≤ 28 мм.	Пессарий и вагинальный прогестерон могут оказывать сопоставимое влияние на результаты развития детей в возрасте ≥ 24 месяцев, рожденных от женщин с двойней и короткой длиной шейки матки.