

Беглов Дмитрий Евгеньевич

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

**Новикова
Оксана Николаевна**

Официальные оппоненты:

заместитель директора по научной работе
Института акушерства ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

**Ходжаева
Зульфия Сагдуллаевна**

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

**Ремнева
Ольга Васильевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (153045, г. Иваново, ул. Победы, д.20).

Защита диссертации состоится «__» декабря 2024 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «__» ноября 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) продолжают оставаться важной проблемой современного акушерства, далекой от своего решения. ПР - наиболее значимая причина младенческой заболеваемости и смертности, причина более двух третей перинатальных потерь (Радзинский В.Е. с соавт., 2020). Несмотря на все достижения медицинской науки, частота ПР во всем мире на протяжении последних 10 лет остается стабильной и в РФ составляет около 6,0% общего числа родов (Росстат, 2023). В то же время истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является общепризнанным и наиболее значимым фактором риска ПР (Радзинский В.Е. с соавт., 2020; Hoffman M.K., 2023).

Распространенность ИЦН в популяции беременных женщин составляет порядка 0,5–1,0%. Этот показатель существенно зависит от региональных и социальных характеристик, а также от используемых критериев оценки (Brown R., 2019; Thakur M., 2024). Роль ведущего механизма в процессе прерывания беременности отводится недостаточной способности замыкательной функции шейки матки в результате разных причин, начиная от ее анатомической неполноценности и заканчивая гормональной недостаточностью (Guzeloglu-Kayisli O. et al., 2021; Ferreira A. et al., 2023).

Степень разработанности темы. В литературе имеется много работ, посвященных исследованию причин развития ИЦН и связанного с ней невынашивания беременности (Коновалов В.Н., 2020; Ремнева О.В. с соавт., 2022; Deindl P., 2020; Di Renzo G.C., 2020). Изучено влияние на частоту невынашивания беременности факторов акушерско-гинекологического и репродуктивного анамнеза (Walter I.J. et al., 2021), экстрагенитальных заболеваний (Cornish R.P. et al., 2024) и вредных привычек (Defilipo P.S.C., 2022).

Укорочение шейки матки менее 25 мм во втором триместре беременности считается наиболее значимым предиктором ПР (Nooshin E., 2020). Неоднократные попытки разработать комплексную компьютерную программу прогнозирования риска 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 (Stock S.J., 2021; Yan C., 2023). Модели, которые демонстрировали достаточную прогностическую ценность, были, как правило, плохо воспроизводимы (Stock S.J., 2021). Продолжается поиск биохимических маркеров для включения в систему прогнозирования ПР, показана достаточно высокая информативность использования фетального фибронектина (Stock S.J., 2021), ассоциированного с беременностью белка-А плазмы (PAPP-A), хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина, микроРНК периферической материнской крови (Gupta J.K., 2022).

В последние годы началось активное изучение воздействия на состояние репродуктивной системы как женщин, так и у мужчин таких антропогенных факторов, как эндокринные химические дизрапторы (ЭХД). Доказано влияние многих из них на риск возникновения онкологических заболеваний репродуктивных органов, эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников, бесплодия, акушерских осложнений (Preston E.V., 2021; Teiri H., 2022). Весьма перспективным оказалось исследование влияния полициклического ароматического углеводорода бензо[а]пирена (BaP) на риск ПР, поскольку это вещество наиболее распространено и используется в качестве индикатора загрязненности внешней среды (Zhang Y., 2021). В настоящее время доказана взаимосвязь BaP с риском развития рака молочной железы (Seymore T.N., 2022), рака яичника (Ferreira A., 2023), эндометриоза (Vernet G., 2017), невынашивания беременности (Conde-Agudelo A., 2020), задержки роста плода (Chan M., 2023), преждевременного разрыва плодных оболочек (Елизарова Н.Н., 2017).

К основным стратегиям профилактики ПР у пациенток с ИЦН в настоящее время относят применение препаратов прогестерона, серкляж (Мальшкина А.И. с соавт., 2024) и использование акушерского разгрузочного pessaria (Коновалов В. Н., 2020; Brown R., 2019). Доказаны преимущества применения серкляжа (Ходжаева З.С. с соавт., 2022; Teiri H., 2022) и вагинального прогестерона (Chan M., 2023) у пациенток с ИЦН для снижения частоты ПР. Имеются противоречивые данные относительно использования разгрузочных акушерских pessariев. Ряд авторов показал их преимущества (Perera F.P., 2005; Herbstman J.B., 2012), другие исследователи указывают на недостаточную их эффективность (Norman J.E., 2021; Conde-Agudelo A., 2022; Dijk S.E., 2023) и даже на риск увеличения младенческой смертности (Hoffman M.K., 2023).

Таким образом, проблема прогнозирования ПР и выбора оптимальной стратегии коррекции ИЦН до настоящего времени не решена. Перспективно продолжение поиска дополняющих цервикометрию предикторов риска для разработки комплексного цифровизированного подхода к прогнозированию ПР с целью индивидуализации профилактических мероприятий. Есть основания полагать, что 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. 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 E_2 и ВаР, а также иммуноглобулина класса G к прогестерону. Установлена прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнями антител иммуноглобулинов классов А и G к E_2 , прогестерону и ВаР. Доказано, что с увеличением уровней этих антител срок ПР уменьшается.

Получены приоритетные данные о том, что активно курящие беременные с ИЦН имеют значимо более высокие значения иммуноглобулинов класса А и G к E_2 и ВаР и более высокие показатели иммуноглобулина класса G к прогестерону, а пассивно курящие - только иммуноглобулинов класса G к E_2 , 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 метода 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 в определении группы высокого риска ПР показало чувствительность 86,1% и специфичность 74,3%.

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

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование проведено на базе поликлиники и родильного дома ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» (гл. врач – д.м.н. Ликстанов М.И.) и Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой (гл. врач – Шин А.П.) в период 2016-2021 гг. и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №238/к от 13 ноября 2019 года).

Дизайн представлен на Рисунке 1, откуда видно, что исследование было проведено в четыре этапа. На I 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» (жительницы г. Кемерово и Кемеровской области).

Всем женщинам при проведении второго скринингового УЗИ рутинно проведена цервикометрия. Критериями включения в группу «Истмико-цервикальная недостаточность» была длина закрытой 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 ($n = 1486$). На выборке оставшихся 9606 женщин проведена оценка медико-социальных факторов риска развития ПР в крупном промышленном городе.

Далее на втором этапе из исследования исключены 8864 женщин, отказавшиеся от дополнительных обследований и/или участия в исследовании и 392 участницы, у которых отсутствовала информация о родоразрешении. На этом этапе пациенткам выполнены анализ

факторов риска развития ИЦН и определение содержания в крови эстрадиола, прогестерона и уровня антител иммуноглобулинов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену (n = 350).



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Все пациентки были 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 закрытой й 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 исключения из I группы: отказ от участия в исследовании, отсутствие сведений о родоразрешении.

Критерии включения во II группу: срок родоразрешения 37 – 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 исключения из II группы: отказ от участия в исследовании.

Данные информационной базы, составленной на этом этапе, легли в основу построения математической модели прогнозирования риска ПР при наличии короткой шейки матки с использованием бинарной логистической регрессии.

На III этапе проведена разработка персонифицированного подхода к коррекции ИЦН и апробация предложенной математической модели прогнозирования риска ПР при ИЦН на независимой выборке из 786 женщин (III 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 закрытой 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 исключения из III группы: отказ от участия в исследовании, отсутствие данных о родоразрешении.

На IV этапе исследования (проспективное когортное исследование) проведена оценка эффективности комбинированного подхода к коррекции ИЦН с применением вагинального прогестерона и пессария (группа IV), серкляжа (группа V) и без какого-либо вмешательства (группа VI). В данные когорты были распределены пациентки III группы, которые по классификационному индексу разработанной программы были отнесены к группе высокого риска по реализации риска ПР. Распределение пациенток в группы IV и V осуществляли случайным способом в пропорции 1:1. Тест на случайность выполняли по методу Уалда-Вольфовица. В случае распределения пациенток по группам 1:1, минимально необходимое число женщин в каждой группе составляло 95 человек. Итого, в двух группах число пациенток должно было составить не менее 190. В итоге из 286 пациенток, отнесенных компьютерной программой к группе высокого риска по развитию ПР, в исследование вошли 250 женщин, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Критерии включения в IV группу: наличие в анамнезе как минимум двух потерь беременности во втором и третьем триместре беременности; наличие ультразвуковых критериев ИЦН (длина закрытой 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 закрытой 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 закрытой 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 исключения из IV-VI групп: отказ от участия в исследовании, отсутствие данных о родоразрешении, наличие противопоказаний к назначению прогестерона (гиперчувствительность к прогестерону, выраженные нарушения функции печени, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, острое нарушение мозгового кровообращения, порфирия).

Проведена оценка эффективности комбинированного подхода к коррекции ИЦН с применением вагинального прогестерона и пессария или серкляжа по сравнению с пациентками, не получившими коррекции ИЦН с оценкой первичных исходов (общая частота ПР, частота родов в сроках 22 – 27⁺⁶, 28 – 31⁺⁶, 32 – 33⁺⁶, 34 – 36⁺⁶ недель) и вторичных исходов (доля здоровых новорожденных; доля новорожденных, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), доля новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), доля новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга, доля погибших новорожденных в возрасте до 1 года).

Основные этапы исследования отображены на блок-схеме исследования (Рисунок 2).

В качестве пессария использовали акушерский куполообразный пессарий Арабин, который подбирали в зависимости от состояния шейки матки и анамнеза пациентки. Серкляж выполняли 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. Все пациентки групп IV и V с момента постановки диагноза ИЦН до 34 недель получали интравагинально прогестерон 200 мг/сут 1 раз в день перед сном. Пациенткам группы VI коррекцию ИЦН не проводили вследствие отказа от медицинского вмешательства либо наличия противопоказаний.

Клинические методы включали стандартное физикальное обследование, специальное акушерское обследование по общепринятым методикам. Ультразвуковое исследование (УЗИ) производили при помощи сканеров, работающих в реальном масштабе по принципу серой шкалы. Работа выполнялась на аппарате «Medison-8000» (Япония). Ультразвуковая цервикометрия проводилась по стандартной методике во время второго ультразвукового скрининга в 18⁺⁰–20⁺⁶ недель беременности двумя врачами ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, обладающими сертификатом Фонда Медицины плода (FMF –

Fetal Medicine Foundation) в положении лежа с опорожненным мочевым пузырем при увеличении ультразвукового изображения. Измерения в количестве не менее 3-х проводили в течение 5 минут, выбирая для окончательного ответа наименьшие показатели (РОАГ, 2021).

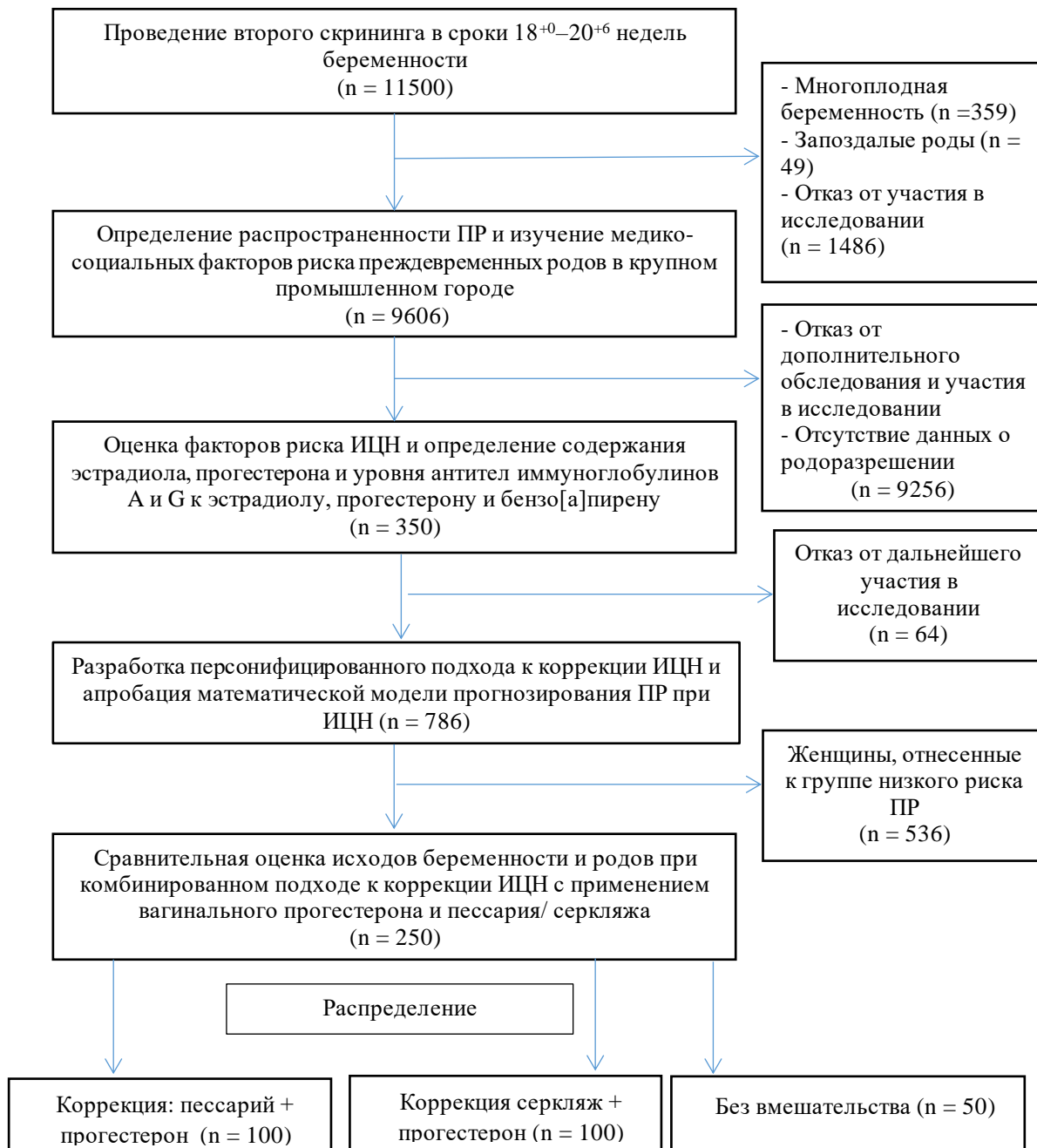


Рисунок 2 — Блок-схема исследования

Объектом для гормональных исследований служила сыворотка крови беременных. Концентрации эстрадиола и прогестерона определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА–Эстрадиол» и «ИммуноФА–Прогестерон» («Иммунотех», Москва) согласно инструкции по применению. Определение уровня IgA и IgG АТ к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (Глушков А.Н., 2011). Исследование (n = 350) проводили на базе лаборатории иммунохимии федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (зав. лабораторией иммунохимии - к. фарм. н. Е.Г. Поленок).

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимым фактором риска экстремально ранних спонтанных преждевременных родов является укорочение шейки матки ≤ 25 мм 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 недель 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. Статистическую обработку массива данных, полученных в ходе исследования, осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы Softwa

(Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов. Количественные показатели представлены в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух групп по количественному признаку проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовали построение таблиц сопряженности с последующим расчетом χ^2 Пирсона. Определение порогового значения для лабораторных показателей проводили с помощью ROC-кривых (ROC – Receive Operative Curve), для показателя оценивали оптимальные значения чувствительности и специфичности. Модель считали достоверной при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой $> 0,7$. Прогностические модели строили с помощью бинарной логистической регрессии, оценку модели и поиск оптимального порога отсечения осуществляли с помощью ROC-анализа по принципам, описанным выше для количественного показателя.

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены 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 Всемирном конгрессе по медицине матери, плода и новорожденного (Лондон, 2019); 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 внедрена в работу женских консультаций Кемеровской области с 2023 г. Результаты проведенного исследования используются 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 13 печатных работах, из них 1 - в материалах зарубежной печати, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, отнесенных к категории К1 и К2, и одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613012).

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 167 источников, среди них 24 отечественных и 143 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 30 рисунками.

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных и параклинических данных и интерпретация результатов. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Распространённость, факторы риска ПР и ИЦН, медико-социальные показатели исследовали на выборке 11500 (53,7%) беременных севера Кемеровской области. Установлено, что доля своевременных родов (37^{+0} – 41^{+6} недель) среди состоявших на учете по беременности составила 93,73% (9606/11500), ПР (22^{+0} – 36^{+6} недель) – 5,84% (672/11500), запоздалых родов ($\geq 42^{+0}$ недель) – 0,43% (49/11500). В структуре ПР преобладали поздние ПР 74,41% ($p < 0,0001$). Роды в 32^{+0} – 33^{+6} недель были зарегистрированы в 14,73% случаев, в срок 32^{+0} – 33^{+6} недель в 10,55%, в сроке 22^{+0} – 27^{+6} – в 0,31% случаев.

Средняя длина шейки матки в I группе составила $23,3 \pm 1,5$ мм, во II группе – $35,31 \pm 4,3$ мм, $p = 0,008$.

Пациентки с ИЦН чаще проживали в частном доме с наличием печного отопления ($p = 0,006$), имели высшее образование ($p = 0,042$), большую массу тела ($p = 0,019$) и индекс массы тела ($p = 0,005$), более короткую продолжительность менструального цикла ($p < 0,0001$), более частое наличие дисменореи ($p = 0,005$), страдали анемией ($p = 0,015$), более высоким паритетом беременности и более низким паритетом родов ($p < 0,0001$), более высокой частотой самопроизвольных выкидышей во II триместре беременности ($p < 0,0001$) и ПР ($p < 0,0001$); чаще

имели СПЯ, заболевания шейки матки (ASCUS, LSIL, HSIL с хирургическим вмешательством в виде петлевой биопсии, эксцизии или конизации шейки матки) ($p = 0,028$).

Проведенный анализ показал, что факторами риска спонтанных и индуцированных ПР являются предлежание плаценты ($\chi^2 = 327,6$, $p < 0,001$), активное курение ($\chi^2 = 243,9$, $p < 0,001$), дистресс плода ($\chi^2 = 99,3$, $p < 0,001$), анемия ($\chi^2 = 98,9$, $p < 0,001$), укорочение шейки матки менее 25 мм в 20 недель беременности ($\chi^2 = 79,8$, $p < 0,001$), гипертензивные расстройства во время беременности ($\chi^2 = 43,5$, $p < 0,001$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – ПОНРП ($\chi^2 = 40,9$, $p < 0,001$), внутрипеченочный холестаз ($\chi^2 = 30,1$, $p < 0,001$), возраст матери старше 35 лет ($\chi^2 = 15,8$, $p < 0,001$), хориоамнионит ($\chi^2 = 8,5$, $p = 0,004$), первородящие ($\chi^2 = 7,2$, $p = 0,008$), возраст менее 20 лет ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,011$). При одномерном логистическом регрессионном анализе факторов риска ПР установлено, что наиболее значимым фактором выступает укорочение шейки матки (ОШ = 94,03; 95% ДИ: 11,55 – 77,43).

Результаты полиномиальной логистической регрессии всех независимых факторов риска одноплодных ПР в различные сроки беременности показали, что наиболее значимыми факторами риска ПР в сроке гестации менее 32 недель были ПОНРП (ОШ = 41,52; 95% ДИ: 25,89–66,58), предлежание плаценты (ОШ = 40,04; 95% ДИ: 32,0–50,09), укорочение шейки матки менее 25 мм (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 (ОШ 13,43; 95% ДИ 0,84–215,01) и предлежание плаценты (ОШ 13,85; 95% ДИ: 0,84–215,01); в сроке беременности 34⁺⁰–36⁺⁶ недель – укорочение шейки матки (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 5,76; 95% ДИ: 5,05–6,58).

Проведен анализ уровня эстрадиола (Е₂), прогестерона (ПГ) и антител иммуноглобулинов классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену (BaP) у 250 пациенток с ИЦН (согласно ультразвуковым критериям в 18⁺⁰–20⁺⁶ неделю гестации) и у 100 женщин без ИЦН (Таблица 1).

Таблица 1 — Уровни Е₂, ПГ и антител иммуноглобулинов классов А и G к Е₂, ПГ и BaP в исследуемых группах

Параметр	Группа I с ИЦН (n=250)	Группа II без ИЦН (n=100)	p
Е ₂ , пг/мл	11460 (8465; 14562,5)	9880 (7970; 13215)	0,140
ПГ, нмоль/л	146,2 (137; 164,3)	164,7 (142,5; 195,5)	0,026
IgA – Е ₂ , у.е.	2,1 (1,5; 3,2)	1,7 (1,3; 2,2)	0,0005
IgA – ПГ, 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 – Е ₂ , у.е.	8,3 (4,8; 12,0)	4,9 (4,1; 5,7)	< 0,0001
IgG – ПГ, 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 исследования позволили установить, что пациентки с ИЦН имели более низкий уровень прогестерона ($p = 0,026$), иммуноглобулинов А-Е₂ ($p = 0,0005$), иммуноглобулинов G-Е₂ ($p < 0,0001$), иммуноглобулинов А-ПГ ($p = 0,001$), иммуноглобулинов G-ПГ, иммуноглобулинов А – ВаР, иммуноглобулинов G – ВаР ($p < 0,0001$).

Установлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов А к ПГ ($r = 0,69$; $p = 0,0017$): чем выше уровень иммуноглобулинов А к ПГ, тем меньше срок вынашивания беременности (Рисунок 3а). Таким образом, можно предположить, что связывание иммуноглобулинов с ПГ способствует уменьшению или блокаде его биологического действия – снижения сократительной активности матки. Частота ПР в различные сроки беременности в зависимости от уровня иммуноглобулинов А к бензо[а]пирену отображена на Рисунке 3.

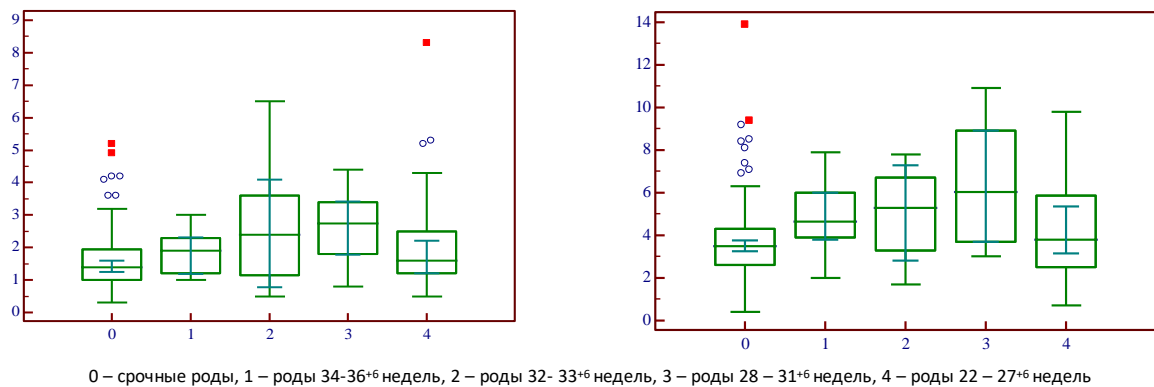
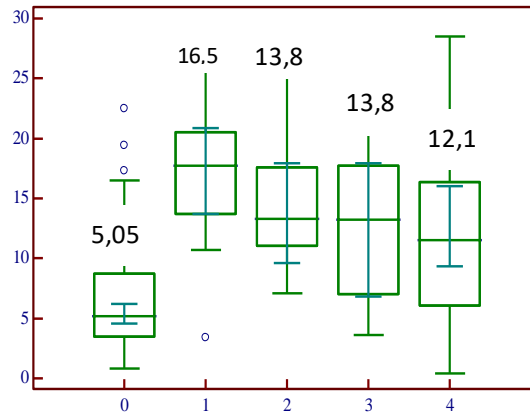


Рисунок 3 — Частота преждевременных родов в различные сроки беременности в зависимости от уровня иммуноглобулинов А к прогестерону ($p = 0,0017$) (а); в зависимости от уровня иммуноглобулинов А к бензо[а]пирену ($p = 0,0003$) (б)

Установлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов А к бензо[а]пирену ($r = 0,74$; $p = 0,0003$): чем выше уровень иммуноглобулина А к бензо[а]пирену, тем меньше срок вынашивания беременности.

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 иммуноглобулинов А и G к Е₂, ПГ и ВаР. Выявленное достоверное повышение уровня Е₂ в сочетании с высоким уровнем иммуноглобулинов классов А и G к ПГ в группе пациенток с ИЦН может говорить об относительной гиперэстрогении и относительной недостаточности ПГ в организме беременной, что патогенетически может объяснить формирование укорочения шейки матки при недоношенной беременности.

Уровень иммуноглобулинов класса G к ВаР в группах ПР значительно превышал показатель иммуноглобулинов класса G к ВаР в группе своевременных родов – 5,05 у.е. и 12,1 – 16,5 у.е., $p < 0,0001$ (Рисунок 4).



0 – своевременные роды, 1 – роды 34-36⁺⁶ недель, 2 – роды 32- 33⁺⁶ недель, 3 – роды 28 – 31⁺⁶ недель, 4 – роды 22 – 27⁺⁶ недель

Рисунок 4 — Уровень иммуноглобулинов G ($p < 0,0001$) к ВаР в зависимости от срока родоразрешения

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, ПГ и ВаР при активном курении. Уровень иммуноглобулинов классов А и G к ВаР в группах ПР значительно превышал показатель иммуноглобулинов А и G к ВаР в группе своевременных родов – 3,5 у.е. и 4,8 у.е. иммуноглобулина А, $p = 0,0003$, 5,5 у.е. и 17,5 у.е. иммуноглобулинов G ($p < 0,0001$).

Уровень иммуноглобулинов класса G к ВаР при пассивном курении при ПР превышал показатель иммуноглобулинов G к ВаР в группе своевременных родов – 5,4 у.е. и 12,8 у.е. иммуноглобулинов G ($p < 0,0001$).

На основании составленной 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. В Таблице 2 представлены коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для основных отобранных факторов, влияющих на развитие совокупного неблагоприятного исхода – реализации ПР.

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,

Таблица 2 — 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 ПГ 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	–	–	–

которые обладают большей специфичностью, являются уровень иммуноглобулинов А к ПГ > 2 у.е. - 80,9% и уровень иммуноглобулинов G > 9 у.е. к ВаР – 77,0%. Применение этих показателей совместно с укорочением шейки матки повышает прогностическую ценность программы прогнозирования. ROC-кривая для шкалы прогнозирования риска ПР с использованием предложенной модели прогнозирования представлена на Рисунке 5.

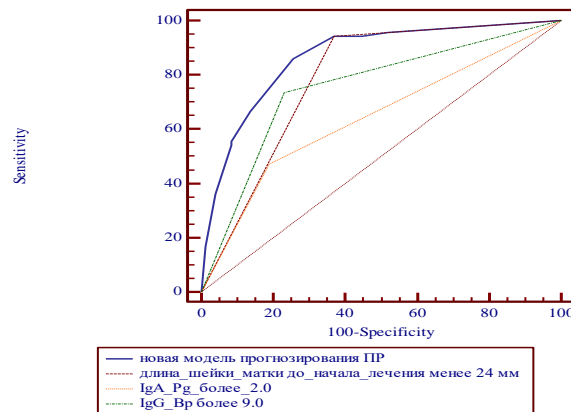


Рисунок 5 – ROC-кривая для шкалы прогнозирования ПР новой (авторской) модели прогнозирования – компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» (AUC – 0,866; $p < 0,0001$)

Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» протестирована на независимой выборке из 286 беременных в сроке 18⁺⁰–20⁺⁶ недель беременности (III группа). Ссылка на программу представлена на Рисунке 6. Процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития ПР) для компьютерной программы составил 79,9%, AUC – 0,866 ($p < 0,0001$), чувствительность 86,1%, специфичность 74,3%, оптимальный порог отсечения – $p > 0,302$.



Рисунок 6 — QR-код компьютерной программы «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности»

Эффективность превентивных мероприятий оценивали у 250 беременных, отобранных в группу высокого риска ПР с применением разработанной программы. Первичные и вторичные исходы представлены в Таблицах 3 и 4.

Таблица 3 — Первичные исходы

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

Как видно из представленных данных, первичные и вторичные исходы статистически значимо не различались между сравниваемыми группами леченных вагинальным прогестероном в сочетании с разгрузочным акушерским куполообразным пессарием и вагинальным прогестероном с серкляжем, но в группах лечения были достоверно лучше, чем в группе с выжидательной тактикой.

Таблица 4 — Вторичные исходы

Показатели	Группа IV Коррекция пессарием (n = 100)	Группа V Коррекция серкляжем (n = 100)	Группа VI Без коррекции (n = 50)	p
Ребенок здоров, абс. (%)	46 (46,0%)	51 (51,0%)	6 (12,0%)	0,019 p4-5 = 0,480 p4-6 < 0,001 p5-6 < 0,001
Перевод на ИВЛ, абс. (%)	23 (23,0%)	26 (26,0%)	32 (64,0%)	0,04 p4-5 = 0,622 p4-6 < 0,001 p5-6 < 0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния, абс. (%)	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, абс. (%)	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, абс. (%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	5 (10,0%)	< 0,001 p4-5 = 1,000 p4-6 < 0,001 p5-6 < 0,001

При отсутствии различий в сроках родоразрешения, независимо от проводимой терапии, следует отметить, что в группе с применением пессария частота ВЖК у новорожденных была в два раза ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что ИЦН является ведущим фактором риска ПР и выявляется у 5,0% беременных Кузбасса. Разработанный алгоритм профилактики ПР основан на использовании компьютерной программы «Прогнозирование преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», включающей оценку длины закрытой 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 пессарием или серкляжем у выделенной программой группы высокого риска реализации ПР способствует улучшению перинатальных исходов в сравнении с выжидательной тактикой.

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 холестаза, 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 холестаза (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 А 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 А 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 А 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 ПР 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 закрытой 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 ПР необходимо ввести разгрузочный куполообразный акушерский pessary 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 в период гестации, так и вне беременности. Отдельное перспективное направление составляет углубленное изучение влияния бензо[а]пирена на патогенез акушерских осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного pessaria и серкляжа / С.В. Баринов, Н.В. Артымук, Д.Е. Беглов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — №1. — С. 146-154.

2. Беглов, Д.Е. Истмико-цервикальная недостаточность: распространенность и клинико-анамнестические особенности / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 7. — №3 (25). — С. 21–24.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022613012 «Прогнозирование риска развития преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности» от 01.03.2022 г. (заявка 2022611557 от 07.02.2022 года) / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова, Д.Д. Лысенко.

4. Беглов, Д.Е. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова // ФКМ. — 2022. — №7(2). — С. 38–44.
5. Факторы риска преждевременных родов / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова [и соавт.] // ФКМ. — 2023. — №8(1). — С. 8–17.
6. Дискуссионные вопросы применения акушерского pessaria при истмико-цервикальной недостаточности / Д.Е. Беглов, К.В. Марочко, Я.А. Парфенова [и соавт.] // ФКМ. — 2023. — №9(2). — С. 109–118.
7. Сравнительная оценка эффективности куполообразного pessaria и серкляжа по методике Любимовой в профилактике преждевременных родов у беременных высокого риска / Н.В. Артымук, С.В. Баринов, О.Н. Новикова, Д.Е. Беглов // Акушерство и гинекология. — 2022. — №12. — С. 75–82.
8. Беглов, Д.Е. Возможности прогнозирования преждевременных родов / Д.Е. Беглов, О.Н. Новикова, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. — 2024. — №1(96). — С. 4–9.
9. Comparative efficacy of Dome-shaped obstetric pessary and cervical cerclage for the correction of cervical insufficiency / N. Artymuk, O. Novikova, T. Marochko, D. Beglov // InterContinental, Cairo Citystars, Egypt. — 2019. Oct 31–Nov 2. — O64.
10. Беглов, Д.Е. Сравнительная оценка применения акушерских pessariев и серкляжа, сочетающихся с интравагинальным введением прогестерона, при истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Новикова, Н.В. Артымук, Д.Е. Беглов // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. — 2019. — 2 (33). — Режим доступа: <http://journal.gynecology.school/statyi/sravnitel'naja-ocenka/>.
11. Беглов, Д.Е. Сравнительная эффективность методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова // Материалы научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием: Сб. Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии. — Чита, 2019. — С. 23–25.
12. Беглов, Д.Е. Профилактика преждевременных родов. Эффективность применения акушерских pessariев и серкляжа в сочетании с интравагинальным прогестероном / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине: матер. IV Международного конгресса, 24-27 апреля 2019. — С 81–83.
13. Беглов, Д.Е. Возможности комплексного подхода в коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Н.В. Артымук, О.Н. Новикова, Д.Е. Беглов // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сб. тезисов XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии, Москва, 4-7 июня 2019. — С. 70–71.

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

Беглов Дмитрий Евгеньевич
(Россия)

В работе представлены данные о частоте встречаемости истмико-цервикальной недостаточности у беременных крупного промышленного региона (на примере Кемеровской области – Кузбасса), которая составляет 5,0%. Выявлены основные факторы риска преждевременных родов: укорочение шейки матки 25 мм и менее, возраст женщины менее 20 лет и более 35 лет, активное курение, первые роды, наличие акушерских осложнений. Доказано, что уровень антител IgA к прогестерону > 2 у.е. (AUC=0,649, $p=0,0003$) и антител IgG к бензо[а]пирену > 9 у.е. (AUC = 0,785, $p < 0,0001$) являются иммунологическими предикторами преждевременных родов. Установлена прямая зависимость между сроком родоразрешения и уровнем антител иммуноглобулинов классов А и G эстрадиола, прогестерону и бензо[а]пирену. Разработана компьютерная программа прогнозирования риска преждевременных родов, которая имеет процент правильной классификации общего неблагоприятного исхода (преждевременных родов) на независимой выборке 79,9% (AUC – 0,866; $p < 0,0001$), чувствительность – 86,1%, специфичность – 74,3%, оптимальный порог отсечения $P > 0,302$. Практическому здравоохранению предложен алгоритм профилактики преждевременных родов на основе использования компьютерной программы прогнозирования с последующей реализацией в группе высокого риска превентивных мероприятий, что позволяет значимо улучшить перинатальные исходы по сравнению с выжидательной тактикой.

PREDICTION AND PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN FEMALE PATIENTS WITH ISTHMIKO-CERVICAL INSUFFICIENCY

Dmitry Evgenievich Beglov
(Russia)

The work presents data on the frequency of isthmico-cervical insufficiency in a large industrial region (using Kemerovo - Kuzbass as an example), which is 5.0%. The main risk factors for preterm birth have been identified: a cervical length of 25 mm or less, the woman's age being less than 20 years or more than 35 years, active smoking, being a first-time mother, and the presence of obstetric complications. It has been proven that the level of IgA antibodies to progesterone > 2 units (AUC=0.649, $p=0.0003$) and IgG antibodies to benzo[a]pyrene > 9 units (AUC = 0.785, $p < 0.0001$) are immunological predictors of preterm birth. A direct relationship has been established between the gestational age at delivery and the levels of immunoglobulin classes A and G antibodies to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene. A computer program for predicting the risk of birth has been developed, which has an overall classification percentage of births at 79.9% (AUC – 0.866; $p < 0.0001$), with a sensitivity of 86.1% and specificity of 74.3%, using a cutoff of $P > 0.302$. A preventive algorithm for preterm birth has been proposed for practical healthcare based on the use of the predictive computer program, followed by the implementation of preventive measures in a high-risk group, which significantly improves perinatal outcomes compared to a watchful waiting approach.