

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯКОВЛЕВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ящук Альфия Галимовна

Уфа – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Этиология и патогенез истмико-цервикальной недостаточности.....	10
1.2 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности.....	15
1.2.1 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности во время беременности.....	15
1.2.2 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности вне беременности	18
1.3 Лечебные подходы при истмико-цервикальной недостаточности.....	20
1.3.1 Хирургическое лечение при истмико-цервикальной недостаточности во время беременности.....	20
1.3.2 Хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности вне беременности.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Материалы исследования	28
2.2 Методы исследования	31
2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования.....	31
2.2.2 Ультразвуковое исследование шейки матки и доплерометрия сосудов шейки матки	33
2.2.3 Гистологический метод исследования.....	35
2.2.4 Методы хирургического лечения	35
2.2.5 Статистическая обработка материалов исследования	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
3.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток	40
3.2 Результаты методов диагностики истмико-цервикальной недостаточности вне беременности	50
3.3 Оценка эффективности хирургической коррекции шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе у пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях.....	58

3.4 Результаты исследования морфофункциональных особенностей строения шейки матки при локально-деструктивной форме истмико-цервикальной недостаточности	66
3.5 Оценка эффективности серкляжа при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от используемого шовного материала.....	82
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из основных причин потери беременности во втором триместре, что, в свою очередь, влечет за собой снижение рождаемости, повышает показатели перинатальной смертности, оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины (Богданова Г.С. и др., 2012; Адамян Л.В. и др., 2018; Адамян Л.В. и др., 2018; Носкова О.В. и др., 2019; Андреева М.В. и др., 2020). Преждевременное рождение детей с экстремально низкой массой тела при ИЦН является также социально и экономически значимой проблемой (Башмакова Н.В. и др., 2015; Сахарова Е.С. и др., 2017; Chang H.H. et al., 2013; Reusch L.M. et al., 2013; Torchin H., Ancel P.Y., 2016; Biggio Jr. J.R., 2020).

В отечественной и зарубежной литературе встречаются различные интерпретации термина «истмико-цервикальная недостаточность». Все они подразумевают анатомическую несостоятельность шейки матки, что характеризуется нарушением её целостности, изменением формы, длины, запирающей способности цервикального канала, что в конечном итоге приводит к неспособности удержания плода в полости матки и потере беременности (Адамян Л.В. и др., 2018; Петров Ю.А., Оздоева И.М.-Б., 2019; Савельева Г.М. и др., 2019; Кулавский В.А. и др., 2020; Callejas A. et al., 2020).

Многие вопросы, связанные с диагностическими критериями данной патологии, остаются не до конца решенными (Адамян Л.В. и др., 2018; Федоров А.А. и др., 2019; Прохорович Т.И. и др., 2021; Nan Y. et al., 2020). Особенно это касается диагностики данной патологии вне беременности, когда диагноз в основном ставится ретроспективно при наличии преждевременных родов, сопровождавшихся укорочением шейки матки при предыдущих беременностях в анамнезе (Адамян Л.В. и др., 2018; Kyvernitakis I. et al., 2018).

Основным методом лечения цервикальной недостаточности во время беременности является вагинальный серкляж, операция, впервые предложенная Широкарком в 1955 году (Борисюк С.В. и др., 2015; Леваков С.А. и др., 2016; Рухляда Н.Н. и др., 2020). В настоящее время существуют различные техники серкляжа, но он не всегда оказывается эффективным. Имеются сведения о пациентках с несколькими эпизодами поздних выкидышей или преждевременных родов, обусловленных ИЦН, у которых был выполнен серкляж. Патогенез развития недостаточности шейки матки в подобных ситуациях не изучен (Rubens С.Е. et al., 2014; Myers К.М. et al., 2015; Kyvernitakis I. et al., 2018; Krispin E. et al., 2019). Исследования, посвящённые данной теме, как в нашей стране, так и за рубежом, немногочисленны, что диктует необходимость углубленного подхода к изучению вопросов диагностики ИЦН, разработки тактики обследования и прегравидарного лечения таких пациенток.

Целесообразно выделить отдельную анатомическую форму ИЦН, которая сложна для диагностики у пациенток, как во время, так и вне беременности, но обуславливает неэффективность предложенных методов лечения, приводя к невынашиванию беременности.

В 1950 г. А.Ф. Lash. и S.R. Lash впервые предложили операцию для коррекции недостаточности шейки матки вне беременности в области ее передней стенки. Авторы методики проводили клиновидное иссечение рубца шейки матки или краев дефекта с последующим наложением двухрядных швов на рану. Однако, в современных литературных источниках нет данных, указывающих на эффективность этого метода в предупреждении преждевременных родов, так как в настоящее время эта процедура не получила широкого распространения, что, вероятно, также связано со сложностями диагностики ИЦН вне беременности.

За последние годы в мире не прослеживается тенденции к снижению числа преждевременных родов вследствие ИЦН. Наблюдается рост данной патологии, несмотря на широкое применение акушерского pessaria и наложения швов на шейку матки во время беременности (Петров Ю.А. и др., 2018; Ходжаева З.С. и др., 2019).

др., 2018; Matei A. et al., 2019;). Представленные данные свидетельствуют о необходимости диагностики ИЦН и её коррекции вне беременности

На основании вышеизложенного были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель работы: Улучшить исход беременности у женщин с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях.

Задачи исследования:

1. Выявить морфофункциональные особенности строения шейки матки при локально-деструктивной форме истмико-цервикальной недостаточности.

2. Определить комплекс методов диагностики локально-деструктивной формы истмико-цервикальной недостаточности вне беременности.

3. Изучить эффективность хирургической коррекции шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе у пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях.

4. Изучить эффективность серкляжа при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от используемого шовного материала.

5. Разработать алгоритм ведения пациенток с локально-деструктивной формой ИЦН.

Научная новизна исследования

Впервые выделена локально-деструктивная форма истмико-цервикальной недостаточности и изучены морфофункциональные особенности строения шейки матки при данной патологии. Это расширило наши представления об этиопатогенетических механизмах прерывания беременности и неэффективности серкляжа у таких пациенток.

Предложен комплекс диагностических исследований для выявления локально-деструктивной формы истмико-цервикальной недостаточности вне беременности.

Впервые обоснована роль хирургической коррекции шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе у пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях.

Проведен сравнительный анализ эффективности серкляжа для снижения преждевременных родов при использовании нерассасывающегося шовного материала в виде плетеной шелковой нити (4 мм) и плетеной ленты (5 мм), а также выявлена частота осложнений при их применении.

Научно-практическая значимость

Разработаны и предложены диагностические критерии локально-деструктивной формы истмико-цервикальной недостаточности вне беременности.

Обоснована методика хирургической коррекции шейки матки методом Lash у пациенток с рецидивирующей потерей беременности и локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности на прегравидарном этапе.

Для эффективного серкляжа при ИЦН обосновано и показано применение в качестве шовного материала плетеной ленты (5 мм) вместо плетеной нити (4 мм).

Полученные результаты исследования и основные рекомендации внедрены в работу гинекологических и родильных отделений Клиники БГМУ и ГБУЗ РБ ГKB № 8 г. Уфы.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается достаточным количеством исследуемого материала (193 пациентки), репрезентативными выборками сравниваемых групп, современными методами исследования. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Результаты исследования представлены в виде докладов на конференциях: VII Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 6-8 декабря 2017 года); научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «От менархе до менопаузы» (Уфа, 28 ноября 2020 года); конкурс «Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2021» в рамках III Общероссийской

научно- практической конференции «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 13 ноября 2021 года).

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК и 1 научная работа в журнале Scopus.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности, наблюдаются деструктивно-дегенеративные изменения тканевых структур шейки матки и признаки хронического воспалительного процесса.

2. Для полноценной диагностики локально-деструктивной формы истмико-цервикальной недостаточности вне беременности необходимо проведение комплекса методов диагностики, включающего бимануальное ультразвуковое и доплерометрическое исследование шейки матки.

3. Прегравидарная хирургическая коррекция шейки матки методом Lash является эффективным методом лечения и улучшает исход беременности у пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности и неэффективным серкляжем в анамнезе.

4. Применение в качестве шовного материала плетеной ленты, вместо плетеной шелковой нити повышает эффективность серкляжа при истмико-цервикальной недостаточности.

Личное участие автора в получении результатов. Автор лично участвовал в отборе пациентов для исследования, планировании диссертационного исследования, его выполнении: проведении обзора отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, анализе и статистической обработке материалов, принимал участие в выполнении лабораторно-инструментального исследования, включая ультразвуковое и гистологическое исследование. Участвовал в проведении хирургического лечения, проводил динамическое наблюдение за пациентами в послеоперационный период, занимался прегравидарной подготовкой пациенток к последующей беременности и проводил оценку эффективности проводимого

хирургического лечения, оценивая исход наступившей беременности. Написание статей диссертационного исследования и автореферата выполнены автором.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками и 17 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных исследований и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 171 источник.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез истмико-цервикальной недостаточности

Шейка матки выполняет одну из важнейших функций на протяжении всей беременности-анатомическую герметизацию полости матки. Изменение ее структуры приводит к серьёзным осложнениям, в том числе невынашиванию беременности и преждевременным родам [6,29,37,43,145,168].

Понятие «Истмико-цервикальная недостаточность» подразумевает анатомическую несостоятельность шейки матки, что характеризуется нарушением ее целостности, изменением формы, длины, запирающей способности цервикального канала, что в конечном итоге приводит к неспособности удержания плода в полости матки и потере беременности [5,17,23,58,167,169].

Повторяющаяся при последовательных беременностях истмико-цервикальная недостаточность является одной из основных причин привычного невынашивания беременности [5,23,29,49,139] и может стать серьезным препятствием для рождения здорового ребенка и гладкого течения послеродового периода без осложнений для матери и новорожденного. Поддержание здоровой беременности является обязательным условием для обеспечения механической целостности ткани шейки матки. В свою очередь, механическое повреждение шейки матки является одной из самых частых причин преждевременных родов [37,42,58,93,123,143].

Клинически значимая изолированная цервикальная недостаточность встречается примерно в 1-2% всех беременностей, но связана с 5-20% случаев потери беременности во втором триместре [17,35,145]. Однако, как один из факторов в сложном контексте преждевременных родов, это состояние

встречается гораздо чаще. По некоторым данным, до 40% выкидышей во II триместре беременности обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью [29,52,67].

В результате проведенных в последние годы исследований было установлено, что в основе недостаточности шейки матки могут быть три основных фактора: анатомический (органический), функциональный и врожденный [1,2,13,17,13,21,28,41]. Анатомическая ИЦН, как правило, представляет собой результат посттравматических изменений шейки матки. Наиболее часто данная патология наблюдается у женщин репродуктивного возраста после инструментальных методов диагностики и лечения патологии шейки матки, сопровождающихся механическим расширением цервикального канала, а также травмы шейки матки в родах [24,93,100]. По данным литературы, травма шейки матки происходит чаще уже во время первых родов [12,40]. Причины функциональной ИЦН изучены недостаточно, однако известно, что определенную роль в ее развитии играет раздражение α -рецепторов и торможение β -рецепторов. При гиперэстрогении увеличивается чувствительность и активация α -рецепторов, что приводит к сокращению шейки матки и расширению цервикального канала. При увеличении концентрации прогестерона увеличивается чувствительность β -рецепторов, и структурных изменений в шейке матки не наблюдается. Возможно развитие ИЦН в результате пропорциональных нарушений между соединительнотканными и мышечными волокнами шейки матки. В данном случае содержание мышечной ткани может возрастать до 50 % (при норме до 15%), что неизбежно приводит к преждевременному размягчению шейки матки [23,155]. По причине эндокринных нарушений функциональная ИЦН часто встречается у пациенток с гиперандрогенией [125,139]. Врожденная ИЦН ассоциирована с пороками развития матки и генитальным инфантилизмом [74]. Значительная роль в развитии недостаточности шейки матки, по современным представлениям, отводится дефектам синтеза коллагена, обеспечивающего до 85 % сухого веса шейки матки [50,52,84,88,93,120,135,171].

В настоящее время истмико-цервикальная недостаточность, как и преждевременные роды, являющиеся частым её следствием, воспринимаются как полиэтиологичные многофакторные патологии [2,19,91,94,99,152], развитие которых зависит от ряда взаимодействующих факторов, включая экологические и генетические. При исследованиях детей, рожденных в результате преждевременных родов, включая случаи ИЦН, семейная агрегация генетических факторов оказалась очевидной [89,136,137,142]. До 27% пациенток с данной патологией имеют родственниц первой степени родства с таким же диагнозом по материнской линии [108]. Напротив, риск истмико-цервикальной недостаточности в течение беременности не увеличивается, если такие случаи были выявлены в семье партнера [107]. Эпидемиологические данные показывают, что пациентки с синдромом Элерса-Данлоса (EDS), несовершенным остеогенезом и рестриктивной дермопатией имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и истмико-цервикальную недостаточность [88,136]. Несколько исследований продемонстрировали положительную связь общих вариантов генов при ИЦН у пациенток и их матерей, что также доказывает роль генетических факторов в развитии изучаемой патологии [106].

Микроструктура шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности недостаточно изучена. По литературным данным, в норме на границе влагалищной части шейки матки слизистая оболочка состоит из эпителиального слоя и собственного слоя, далее следует плотная неоформленная соединительная ткань в сочетании с гладкой мышечной тканью. Эпителиальный слой слизистой оболочки шейки матки представлен однослойным призматическим эпителием, где выделяют клетки, продуцирующие слизь и реснитчатые (мерцательные) клетки. Эпителиальные клетки расположены плотно друг к другу, имеют ядра овальной формы, расположенные ближе к выраженной базальной мембране, с которой все клетки плотно соединены. Собственный слой слизистой оболочки образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, состоящей из тонких, извивающихся коллагеновых волокон, имеющих различное направление. Между

коллагеновыми волокнами располагаются фибробласты с базофильной цитоплазмой. Как коллагеновые волокна, так и фибробласты располагаются в аморфной массе. Клетки и межклеточное вещество в этой ткани находятся в одинаковых соотношениях. В строме слизистой оболочки шейки матки определяются также разветвленные шеечные железы, вырабатывающие слизь [5,34,93]. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) цервикальной ткани содержит белки (в основном коллаген, меньше эластина) и протеогликаны (гиалуроновая кислота и декорин), которые служат каркасом и обеспечивают биохимические и механические свойства ткани, такие как сила и эластичность [34]. Ультраструктура коллагенового волокна является основным компонентом, обеспечивающим механическую функцию шейки матки во время беременности, следовательно, прочность ткани шейки матки зависит от содержания коллагена. Коллагеновая сеть содержит коллаген III и I типа; гидроксипролин (НОР) является основным компонентом коллагена, который играет ключевую роль в его стабильности [59,93]. Ранее в исследованиях выдвигался постулат, что цервикальная коллагеновая сеть в ЭЦМ состоит из трех относительно гомогенных и отчетливых зон: внутреннего и наружного слоев коллагеновых волокон, ориентированных параллельно цервикальному каналу (теоретически необходимые для предотвращения разрыва шейки под тяжестью содержимого матки при дилатации), а также среднего слоя кольцевых волокон. Цервикальная коллагеновая сеть очень гетерогенна, состоит из переплетающихся зон коллагена, перемещающихся из наружного слоя во внутренний по всей длине шейки матки [16,23]. Прочность коллагеновой сети зависит от степени и типа коллагеновых взаимосвязей между каждым волокном и последние исследования показали, что во внутреннем слое значимо выше гетерогенность взаимосвязей между волокнами по сравнению с внешним слоем [61,134]. Иными словами, шейка не гомогенна, а ее послойное строение не столь отчетливо, как считалось ранее. Поскольку структура ткани соотносится с ее функциями, логично, что различия архитектоники внутреннего и внешнего слоя связаны с

функциональными/физиологическими различиями. Поэтому, изучая шейку матки, необходимо помнить, что локализация имеет значение.

В исследовании, проведенном А. Callejas и соавт. [93], выявлено, что строма шейки матки вне беременности значительно жестче, чем во время беременности, как при растяжении, так и при сжатии. Кроме того, экстрагируемость коллагена и гидратация были значительно выше в шейке матки во время гестации. Это исследование является первым важным шагом на пути к более глубокому пониманию сложной взаимосвязи между молекулярной структурой ткани шейки матки и ее макроскопическими механическими свойствами [93]. В другом исследовании выявлено, что коллагеновых волокон больше у пациенток вне беременности, чем во время беременности [151]. Также существуют данные о том, что концентрация цервикального коллагена ниже у женщин с ИЦН в анамнезе по сравнению с пациентками, не имеющими ИЦН в анамнезе [84].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют о содержании клеток в шейке матки в среднем не более 10-15%, однако, по современным представлениям во внутреннем слое шейки матки значительно больше клеток, чем во внешнем и количество гладкомышечных клеток достигает 50-60% [134]. Эти гладкомышечные клетки в основном ориентированы циркулярно вокруг цервикального канала, экспрессируют белки, ассоциированные с сокращениями и функционируют в присутствии окситоцина *ex vivo*, сокращаясь аналогично гладким мышцам матки. Фактически, есть основания для прямых коммуникаций между этими клетками. Эти находки позволяют предположить, что матка и шейка матки менее различны по своим структурным и функциональным особенностям, чем считалось ранее. Также слой эпителиальных клеток, окружающий цервикальную строму, формирует активные пути для связи с наружной вагинальной средой [4,7,14,117,156,166].

При нормальном течении беременности, несмотря на прогрессирующее размягчение, шейка матки обеспечивает запирательную функцию до срока родов, а затем размягчается далее и сглаживается, обеспечивая рождение плода. В первые минуты после родов происходит заметное ее восстановление, чтобы

закрывать полость матки. Весь комплексный процесс включает сочетание изменений молекулярного строения и микроструктуры, включая согласованные по времени активацию биохимических механизмов и взаимодействие структурных элементов ткани шейки матки с иммунными клетками и экстрацеллюлярным матриксом [25,80,171].

Прерывание беременности при ИЦН происходит из-за укорочения, размягчения шейки матки и не способности удерживать плод. Истмико-цервикальная недостаточность ассоциирована с интраамниональной инфекцией, поскольку барьерная функция цервикальной слизи при данной патологии утрачивается. Так инфицирование последа при ИЦН, по данным различных исследований, может достигать 39% [10,32,38,45,56,72,80].

1.2 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности

Своевременная диагностика ИЦН очень важна, так как она определяет тактику ведения пациентки и влияет на исход беременности. В настоящее время можно провести диагностику данной патологии, как во время, так и вне беременности с использованием клинических и инструментальных методов исследования [23,78,110,116].

1.2.1 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности во время беременности

Образование цервикальной «воронки» при ультразвуковом исследовании шейки матки (проксимальная дилатация цервикального канала) рассматривается как клиническое свидетельство истмико-цервикальной недостаточности [122,150], но оно необязательно приводит к подобному исходу. Также, существует множество определений термина «воронка», ни одно из которых не будет диагностировано, если шейка слишком слаба для пролонгирования беременности в течение второго триместра. Образование «воронки» свидетельствует о том, что

происходит цервикальное ремоделирование; у пациенток, родивших в срок, зафиксированы изменения цервикального канала от формы «Т» (длинная закрытая шейка) к форме «У», затем «V», а затем «U» и в проспективном описательном исследовании индукции срочных родов, образование воронки (выявленное более чем у 50% женщин) оказалось лучшим предиктором успешного раскрытия шейки, чем шкала Бишопа [122].

В некоторых исследованиях проводили оценку такого ультразвукового критерия ИЦН, как маточно-цервикальный угол. М. Dziadosz и соавт. [165] выявили, что при показателях маточно-цервикального угла более 95-105 градусов во втором триместре беременности, риск самопроизвольных преждевременных родов повышается. Однако, в других исследованиях результаты показали, что маточно-цервикальный угол является недостоверным показателем спонтанных преждевременных родов и использовать его нецелесообразно [77,92,132,164].

В акушерской практике укорочение шейки матки рассматривается как предиктор спонтанных преждевременных родов из-за нарушения взаимоотношений между длиной шейки матки во втором триместре и гестационным возрастом при рождении [48,69,121,141,154]. В отличие от образования воронки, длина шейки матки легко поддается обнаружению и измерению. Но также как и «воронка», укорочение шейки матки не обязательно приводит к преждевременным родам, большинство женщин с короткой шейкой матки (менее 25 мм), выявленной во втором триместре беременности, родоразрешились в срок. В исследовании предикторов преждевременных родов только 27% женщин с укорочением шейки, выявленным во втором триместре, родили до 37 недели, и менее 18% - до 35 недели и даже очень короткая шейка матки (15 мм и менее) приводила только к 50% вероятности родов до 33 недель беременности [162]. По данным исследования D.W. Gudicha [119], показателем достоверно увеличивающим вероятность наступления преждевременных родов является длина шейки матки менее 10 мм.

Классическим фактором, указывающим на наличие цервикальной недостаточности, является привычная потеря беременности во втором триместре.

Наличие в анамнезе преждевременного дородового разрыва плодных оболочек до 32 недели беременности, а также длина шейки матки менее 25 мм в сроке предыдущей беременности менее 27 недель также должны насторожить исследователя [96]. Наличие в анамнезе любой цервикальной травмы (повторные аборты, хирургическое расширение шейки матки, конизация шейки, биопсия, разрывы шейки, трахелэктомия) также учитываются. Можно отнести к факторам риска аномалии развития матки. Дисплазию соединительной ткани или заболевания соединительной ткани у матери, такие как синдром Элерса-Данло [88], влияющие на нормальную структуру коллагена в организме и его функции. Синдром поликистозных яичников в современных исследованиях также рассматривается как фактор риска цервикальной недостаточности [23,125]. Во многих случаях факторы риска отсутствуют и причина может быть расценена как идиопатическая.

При длине шейки матки менее 25 мм, выявленной до 27 недели беременности, риск выкидыша или преждевременных родов увеличивается [140].

Часто диагноз ИЦН базируется на исключении всех других возможных причин преждевременных родов или потери беременности. В современной практике только трансвагинальное ультразвуковое исследование наиболее широко используется как достаточно информативный метод оценки состояния шейки матки и ее динамическое укорочение ассоциировано с риском преждевременных родов [98].

Наличие в анамнезе преждевременных родов или идентификация факторов повышенного риска преждевременных родов не обязательно свидетельствуют о наличии цервикальной недостаточности [143].

Наличие в анамнезе вмешательств на шейке матки, таких как электрохирургическая петлевая эксцизия шейки также могут представлять собой риск цервикальной недостаточности. У таких пациенток длина шейки матки при ультразвуковом исследовании менее 30 мм и менее повышала риск преждевременных родов на 54% [24,25,28,58]. Другие виды цервикального

травматизма, в том числе разрывы шейки являются не менее значимыми факторами риска [100].

Ключевыми ультразвуковыми критериями постановки диагноза во время беременности являются: бессимптомное укорочение длины сомкнутых стенок цервикального канала менее 25 мм и дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении [17,97]. Для более точного исследования шейки матки должно применяться УЗИ трансвагинальным доступом, при опорожненном мочевом пузыре [153]. Важно учитывать отсутствие компрессии датчиком на шейку матки, поскольку это может увеличить показатель длины шейки матки [134]. У пациенток с высоким риском ИЦН показано проведение динамической (через 1-2 недели) ультразвуковой цервикометрии в период с 15-16 до 24 недель [17,131].

1.2.2 Диагностика истмико-цервикальной недостаточности вне беременности

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности прогнозирования ИЦН на этапе прегравидарной подготовки с целью снижения потерь беременности. Многие вопросы, связанные с диагностическими критериями ИЦН вне беременности, остаются не до конца решенными [23,26,44,54,66].

Современные рекомендации по ведению пациенток с указанной патологией, включающие консервативное ведение и хирургические методы коррекции, касаются только гестационного периода, а результат их применения не всегда гарантирует благоприятный исход беременности.

Наличие у пациентки ИЦН вне беременности можно предположить лишь ретроспективно при изучении анамнеза, когда имеются потери беременности во втором триместре после безболезненной дилатации шейки матки, при отсутствии маточных сокращений, кровотечения или другие причины прерывания беременности. В ряде случаев, имеется указание в анамнезе на прерывание

беременности при предыдущих беременностях на фоне выполненной операции серкляжа по поводу истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [17,39,98].

В одном из современных исследований, доказана целесообразность проведения пациенткам с угрозой формирования ИЦН метросальпингографии с использованием гормональной пробы и пайпель-биопсии эндометрия и иммуногистохимического исследования вне беременности с целью определения типа ИЦН. Исследователи проводили метросальпингографию на 18–20-й день менструального цикла. В случае расширения внутреннего зева шейки на 5 мм проводилась проба с прогестероном, а через 3 дня повторно выполнялся снимок. При дисфункциональной ИЦН, внутренний зев шейки смыкался, при анатомической несостоятельности оставался расширенным. Исходя из полученных данных, пациенткам с дисфункциональной ИЦН проводилась гормональная терапия на этапе планирования беременности, а пациенткам с анатомической ИЦН- гормональная терапия проводилась только при недостаточности желтого тела. После наступлении беременности, пациенткам с анатомической цервикальной недостаточностью накладывали швы на шейку матки в сроки 12–14 недель и проводилась гормональная терапия до 34 недели беременности. Результатом данной методики явилось снижение доли преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей в группе пациенток с ИЦН и преждевременными родами в анамнезе в 4 раза [24].

В диагностике ИЦН вне беременности также могут помочь бимануальное и гормональное исследования, ультразвуковой метод диагностики, эластография [28,31,34,51,70]. При осмотре шейки матки бимануальным методом можно определить наличие старых разрывов, оценить состояние наружного зева [40,60]. Целью гормонального исследования является определение причин недостаточности лютеиновой фазы, выявление гиперандрогении. Ультразвуковой метод диагностики позволяет выявить врожденную ИЦН, а именно ее признаки - пороки развития или генитальный инфантилизм [74]. Ультразвуковыми критериями ИЦН вне беременности являются: укорочение длины шейки матки менее 25 мм у нерожавших женщин и менее 30 мм у рожавших женщин,

расширение цервикального канала (внутреннего зева) более 4-8 мм. По мнению авторов, точная постановка диагноза ИЦН возможна только во время беременности, так как при этом имеются объективные условия функциональной оценки истмического отдела шейки матки [15,17]. С помощью эластографии шейки матки проводится оценка плотности ее ткани и можно выявить признаки нарушения ее структуры. Однако, этот метод выявляет относительную жесткость различных частей ткани, а не объективное измерение ее жесткости. Гетерогенность структуры шейки матки, а также чрезвычайная ее чувствительность к движению датчика, усложняют интерпритацию результатов эластографии [78,134].

Ультразвуковая доплерометрия позволяет оценить кровоток в сосудах шейки матки [8,15,22,40,95,163]. Показатели индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в нисходящих маточных артериях и артериях стромы снижаются, когда снижается сосудистое сопротивление. При этом объем кровотока повышается, что является показателем выраженной васкуляризации ткани. Такой процесс наблюдается при патологическом снижении трофики тканей. Различия в показателях RI и S/D правой и левой маточной артерии также могут указывать на различия в кровоснабжении при наличии патологического участка шейки матки [15,40,51,111,160].

1.3 Лечебные подходы при истмико-цервикальной недостаточности

1.3.1 Хирургическое лечение при истмико-цервикальной недостаточности во время беременности

Цервикальный серкляж является одной из лучших известных хирургических операций в акушерстве. Он заключается в наложении шва вокруг шейки матки с целью обеспечения механической защиты шейки матки и удерживает шейку матки закрытой в течение беременности [9,18,27,46,63,87,170].

Существует множество различных методик наложения шва на шейку матки, обеспечивающих сохранение шейки закрытой до срока родов. Впервые в 1955 году Широкар произвел наложение шва на шейку матки в сроке беременности 14 недель и описал свой метод. Передняя стенка влагалища рассекается, отводится кверху мочевого пузыря, обеспечивая доступ вблизи цервикального канала. Шов, чаще всего с использованием шелковой нити или другого нерассасывающегося материала, накладывается вокруг шейки матки, закрывая ее [53,64,145]. Макдональд в 1957 году описал упрощенную методику наложения шва вокруг шейки матки, по которой шов накладывается вокруг тела шейки матки, видимой во влагалище через три или четыре стежка. Хотя цервикальный канал и внутренняя ось шейки чаще всего не достигается, процедура проходит проще, с меньшей кровопотерей. Данные вмешательства были описаны как плановые. Данные о сравнении преимуществ какого-либо из этих методов противоречивы, но во многих исследованиях их эффективность сопоставима, выбор методики должен зависеть от личного опыта и навыков оперирующего хирурга [17,109,145]. В одном из исследований выявлена взаимосвязь между весом пациентки и эффективностью выполняемой методики наложения шва. У пациенток с избыточным весом наиболее эффективным оказался серкляж, выполненный по методу Широкар, по сравнению с серкляжем по методу Макдональда, а у пациенток с нормальным весом не было обнаружено достоверных различий в продолжительности беременности независимо от метода серкляжа [79]. В одном из исследований сравнивали эффективность одного и двойного шва на шейке матки, но последний не увеличил эффективность серкляжа [73]. Применение любой из техник операции приводит к повышению частоты родоразрешения путем кесарева сечения [96].

Полная цервикальная окклюзия – еще один метод, предложенный как альтернатива стандартному серкляжу. В этом случае наружная ось шейки матки закрывается непрерывным нейлоновым швом. Предложенная техника базируется на наблюдении, что слизистая пробка играет двойную роль в предотвращении преждевременных родов. Слизистая пробка является естественным механическим

барьером между влагалищем и маткой, а ее содержимое имеет в составе иммунные компоненты, играющие важную роль в защите плода от восходящих инфекций. Предполагалось, что нейлон может предотвратить отхождение слизистой пробки, тем самым увеличив внутреннюю защиту цервикального канала.

Обычно шов на шейку матки накладывается трансвагинальным доступом, но также предложены методики трансабдоминального серкляжа. Этот способ показан женщинам с неудачными попытками наложения швов вагинальным доступом, либо если у женщины короткая рубцово-измененная шейка матки и наложение швов через влагалище оказывается затруднительным технически [54,58,101,103,104,146]. Изначально процедуры трансабдоминального серкляжа проводились на сроке беременности от 12 недель, но впоследствии их стали производить и до наступления беременности [62,112,147]. Возможен трансабдоминальный лапароскопический, лапаротомический и роботизированный серкляж. В исследовании М. Auber и соавт. [68] лапароскопический серкляж отличается меньшим риском осложнений, чем серкляж лапаротомным доступом. При наложении швов трансвагинальным доступом они снимаются после достижения 37 недель беременности, при трансабдоминальном варианте данной операции швы остаются не снимаются к моменту родов, а роды ведут путем операции кесарева сечения, в том числе во втором триместре беременности, даже в случае неблагоприятного перинатального исхода. Кроме того, серкляж трансабдоминальным доступом сопровождается большим числом осложнений, таких как инфицирование и кровотечение [17].

Какие бы методики не использовались для серкляжа, они несут определенные риски для беременности. Хирургические манипуляции на шейке матки могут вызвать маточные сокращения, кровотечения, послужить причиной инфицирования или разрыву шейки матки, что в конечном итоге может привести к выкидышу или преждевременным родам [77,86,102,130,133,158,159]. Описаны случаи разрыва шейки матки после наложения швов [76,90,149]. Перед процедурой серкляжа необходимо тщательно взвесить баланс риска и пользы

[128,148]. Несмотря на вышеизложенные факты, метаанализ большого количества исследований не подтвердил более высокой частоты хориоамнионита или преждевременного разрыва плодных оболочек в группе женщин, перенесших серкляж, в сравнении с пациентками, госпитализированными по иным причинам [63,64, 66,70].

Цервикальный серкляж может проводиться как плановая процедура при наличии соответствующего анамнеза и выявленной на УЗИ короткой шейки матки, либо экстренно в случае госпитализации беременной, имеющей в анамнезе привычное невынашивание [9]. Серкляж в связи с данными отягощенного анамнеза должен проводиться на сроке около 14-16 недель беременности [17,71], а плановые вмешательства, продиктованные данными обследования и УЗИ – на более поздних сроках гестации. В исследованиях выявлено, что плановый серкляж эффективнее экстренного серкляжа [118,124,138,170].

Контраверсии в отношении цервикального серкляжа касаются эффективности, безопасности и соотношению польза/риск для матери и нерожденного ребенка. Отсутствие причинения хирургической травмы шейке матки в некоторых случаях может быть столь же эффективно, как и проведение вмешательства. Исследователи приводили доказательства преимуществ и рисков лечения с помощью цервикального серкляжа с целью пролонгирования беременности, было выяснено, что серкляж в группе женщин с потерей беременности во 2 триместре в анамнезе или преждевременными родами может помочь пролонгировать беременность до 33 недель и более [16]. С помощью метаанализа была подтверждена эффективность серкляжа, проведенного на основании обследования, по сравнению с выжидательной тактикой в случае расширения цервикального канала в сроках беременности 14-27 недель. Цервикальный серкляж, проведенный на основании данных физикального обследования, был ассоциирован со значимым увеличением выживаемости новорожденных и пролонгированием беременности. В своем метаанализе V. Berghella и соавт. [69] заключили, что серкляж эффективен в группе женщин с одноплодной беременностью, короткой шейкой матки и преждевременными

родами в анамнезе, однако в аналогичном метаанализе, не было получено данных об эффективности данной операции для одноплодных беременностей. В обоих исследованиях не выявлено эффективности серкляжа при многоплодной беременности. В 2017 году V. Berghella [70] был проведен очередной метаанализ, по результатам которого исследователи заключили, что при доказанной эффективности серкляжа для женщин с одноплодной беременностью, короткой шейкой матки и преждевременными родами в анамнезе, статистическая значимость данной процедуры не выявлена в группе женщин, у которых в анамнезе отсутствуют преждевременные роды. И если даже в этой группе пациенток серкляж дает положительный результат, то он не настолько высок, как ожидалось. В современном исследовании, проведенном A. Conde-Agudelo [81], выявлена сопоставимая эффективность серкляжа и прогестерона при вагинальном введении для предотвращения преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки по данным сонографического исследования во 2 триместре одноплодной беременности и преждевременными родами или выкидышем в анамнезе.

По данным клинических исследований, беременным без поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в анамнезе при постановке диагноза ИЦН и до 34 недели беременности показан микронизированный прогестерон в дозировке 200 мг в сутки. Беременным с укорочением длины шейки матки менее 25 мм и имеющим в анамнезе поздний самопроизвольный выкидыш или преждевременные роды с 16 по 34 неделю также показан прогестерон [9,17,81,105,114]. Применение прогестерона позволяет снизить частоту преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы [47,115,144].

В литературе нет убедительные данные, свидетельствующих об эффективности серкляжа в зависимости от шовного материала. Чаще всего при данной операции в качестве шовного материала используют мерсиленовую ленту, шелк или пролен [17,65]. По данным некоторых источников, возможно также использование длительно рассасывающегося шовного материала. Также до

настоящего времени нет ни одно исследования, в котором бы изучалось влияние вида шовного материала на развитие осложнений серкляжа. Данные вопросы требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на отработанную методику серкляжа, данное оперативное вмешательство не всегда оказывается эффективным для пролонгирования беременности [82,99,102]. В литературе проблема неэффективности серкляжа у пациенток с ИЦН и привычным невынашиванием беременности освещена слабо. Так, например, имеются сведения о пациентках с несколькими эпизодами поздних выкидышей или преждевременных родов, обусловленных ИЦН, у которых был выполнен серкляж [37,127,130]. Патогенез развития ИЦН в подобных ситуациях не изучен. Исследования, посвящённые данной теме, как в нашей стране, так и за рубежом, немногочисленны, что диктует необходимость углубленного подхода к изучению данного вопроса.

1.3.2 Хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности вне беременности

Пациенткам с ИЦН и выраженными изменениями шейки матки травматического происхождения хирургическую коррекцию шейки матки целесообразно проводить до наступления беременности [1,23,96,129]. Одним из вариантов лечения цервикальной недостаточности, который применяется вне беременности, является хирургическая коррекция шейки матки. Впервые метод такого лечения предложили Palmer и Lacombe в 1948 году. Метод заключался в выполнении пластики шейки матки, показанием к которой являлись глубокие разрывы шейки матки, сопровождающиеся зиянием ее истмического отдела [42]. В своей методике они проводили иссечение рубцовой ткани с последующим сужением расширенного перешейка кетгутовыми швами.

Описаны случаи применения метода реконструктивно-пластической операции шейки матки методом расслоением, по методу Ельцова-Стрелкова.

Проводится операция в пять этапов (рассечение шейки матки, расслоение ее, формирование шеечного канала, формирование наружного зева, заключительное формирование шейки матки). Основным показанием к данной операции является рубцовая деформация шейки матки [40].

A.F. Lash и S.R. Lash в 1950 году предложили метод лечения недостаточности шейки матки вне беременности для предупреждения преждевременных родов и описали свою технику вмешательства при данной патологии. Авторы методики проводили клиновидное иссечение рубца шейки матки или краев дефекта с последующим наложением двухрядных швов на рану. В проведенных исследованиях не описаны осложнения у пациенток во время и после проведения данной операции.

Своевременное оперативное лечение пациенток с грубыми анатомическими изменениями, является способом профилактики рака шейки матки. Также данный метод лечения позволяет восстановить правильную форму цервикального канала шейки матки, способствует восстановлению нормального микробиоценоза и факторов локальной иммунной защиты, что имеет большое значение для восстановления нарушенной репродуктивной функции [23,42].

В современных литературных источниках не существует убедительных данных, указывающих на эффективность данных методов при истмико-цервикальной недостаточности в предупреждении преждевременных родов, так как эти процедуры не получили широкого применения.

Заключение

Важная роль шейки матки в репродуктивной функции женщины обусловлена ее структурно-функциональной целостностью, что во многом определяет неосложненное вынашивание и своевременное завершение беременности. Ввиду того, что имеются повторные случаи потери беременности у пациенток на фоне своевременно выявленной ИЦН во время беременности и проводимого хирургического лечения (серкляжа), они находятся в группе риска

по невынашиванию беременности в дальнейшем. Для таких пациенток необходимо выработать алгоритм обследования для выявления особенностей их цервикальной недостаточности и лечения на прегравидарном этапе.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе гинекологических и родильных отделений Клиники БГМУ, ГБУЗ РБ ГКБ № 8 и медицинского центра «Семья» г. Уфы.

Гистологическое исследование послеоперационного материала проводилось на кафедре гистологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России совместно с сотрудниками кафедры.

Ультразвуковое исследование проводилось на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 8 и медицинского центра «Семья» г. Уфы.

Лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностических лабораториях Клиники БГМУ г. Уфы, ГБУЗ РБ ГКБ № 8 и медицинского центра «Семья» г. Уфы.

2.1 Материалы исследования

Под нашим наблюдением в период с 2017 по 2021 гг. находились 193 пациентки с невынашиванием беременности вследствие истмико-цервикальной недостаточности.

Общим критерием включения в исследование для всех пациенток было невынашивание беременности и укорочение шейки матки в анамнезе.

Критерии включения пациенток в исследование вне беременности:

- потеря беременности во втором триместре (14-27 недель беременности) вследствие ИЦН;
- неэффективный вагинальный серкляж;

- планирование следующей беременности;
- анатомический дефект стенки шейки матки в виде «истончения», выявленный при обследовании пациенток;
- отсутствие предраковых и злокачественных процессов шейки матки.

Критерии включения пациенток в исследование во время беременности:

- прогрессирующее укорочение шейки матки от 25 мм до 22 мм, подтвержденное при ультразвуковом исследовании (УЗИ);
- одноплодная беременность;
- отсутствие симптомов угрозы прерывания беременности;
- отсутствие других осложнений беременности, кроме ИЦН.

На 1 этапе проводился отбор 193 пациенток с учетом критериев включения в исследование. Затем пациентки были разделены на группы исследования. В первую группу исследования были включены 36 пациенток с привычным невынашиванием беременности, обусловленным неэффективной коррекцией истмико-цервикальной недостаточности методом серкляжа при предыдущих беременностях, которым было выполнено хирургическое лечение шейки матки методом Lash и проведена оценка исхода беременности. Во вторую группу исследования были включены 157 пациенток с невынашиванием беременности, они были разделены на 2 подгруппы, у которых проводилась сравнительная оценка эффективности серкляжа в зависимости от используемого шовного материала. На рисунке 1 представлено содержание исследования.

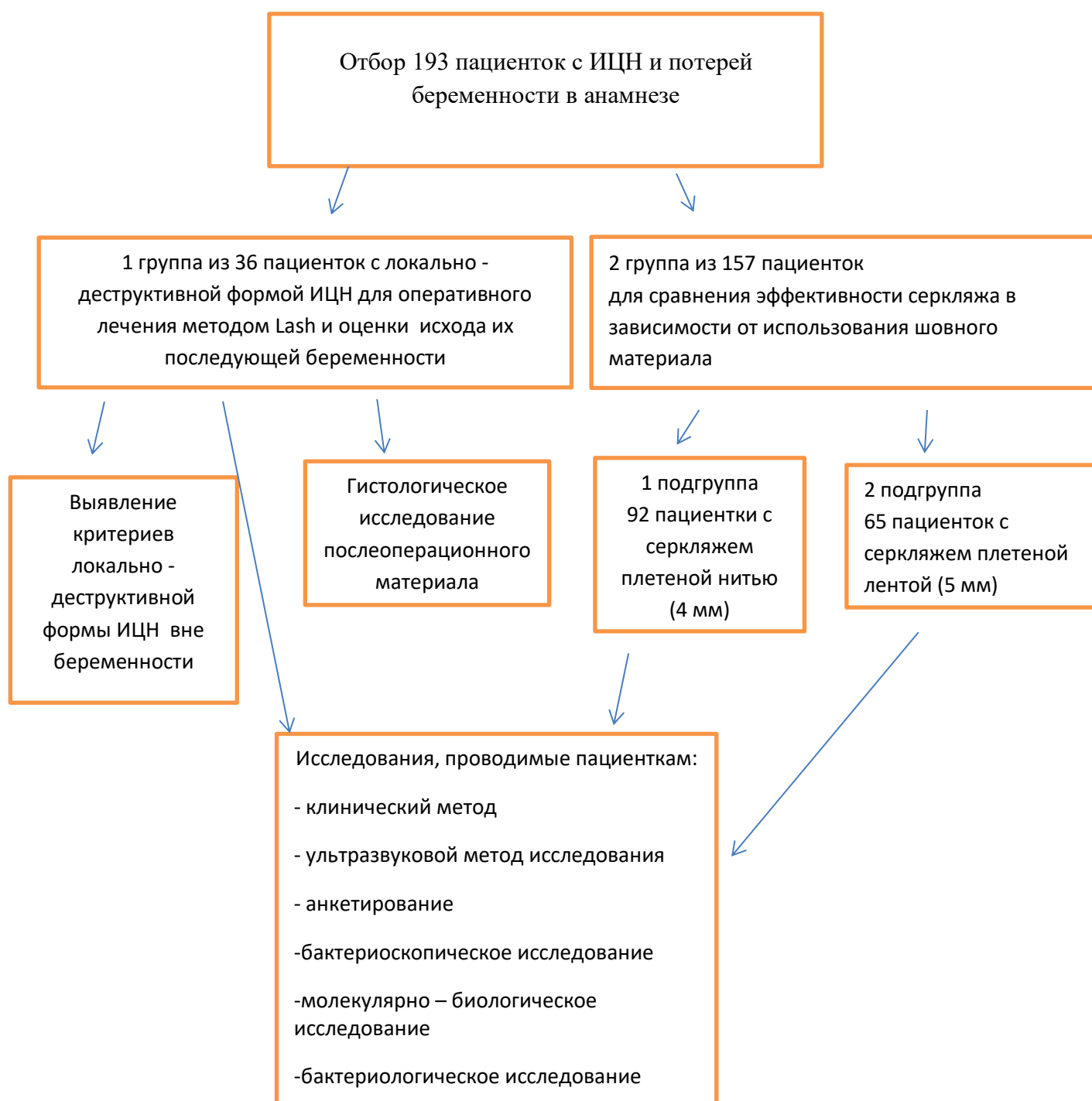


Рисунок 1 - Содержание исследования и его основные этапы.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования

При отборе пациенток для исследования был собран общий соматический, акушерский и гинекологический анамнез, проведен объективный осмотр.

Гинекологический и акушерский анамнез

Данные акушерского анамнеза включали: количество предшествующих беременностей и их исходов; сроки и способы родоразрешения; осложнения во время беременности и в послеродовом периоде; количество живых детей, а также исход для новорожденного, вес его с занесением данных в протоколы исследования. При сборе гинекологического анамнеза обращали особое внимание на наличие гинекологических заболеваний, хирургических и диагностических манипуляций, проводимых с возможным травмированием шейки матки.

Осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное исследование

Для выявления дефекта в шейке матки в виде «истончения» осуществлялось бимануальное исследование шейки матки. С учетом того, что у многих пациенток имелось «зияние» цервикального канала, этот дефект определялся без затруднения. Для проведения осмотра шейки матки с помощью влагалищных зеркал использовали ложкообразное зеркало и подъемник, а также одноразовое гинекологическое зеркало по Куско. При осмотре шейки матки определялась ее форма, наличие рубцовых деформаций, а также особенности выделений.

Пациенткам проводилось исследование лабораторных показателей крови, цитологическое исследование материала с шейки матки (жидкостная цитология). С целью установления инфицирования половых путей выполнено бактериологическое, молекулярно-биологическое исследование, РН-метрия отделяемого влагалища и цервикального канала шейки матки.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование с шейки матки проводилось с использованием метода жидкостной цитологии на этапе отбора пациенток в

исследование. Соскоб с шейки матки и из цервикального канала был взят с помощью щеточки Cervix Brush Combi, головную часть щеточки помещали в пиалу с транспортной средой CytoRich. В лаборатории жидкостной материал обрабатывали с помощью устройства SurePath PapTest (Becton Dickinson and Company, USA) при окраске мазков по методу Папаниколау. При выявлении в анализах на цитологию патологических изменений, пациентки не вошли в наше исследование, им было рекомендовано дообследование и лечение шейки матки.

Бактериологическое исследование

Исследование проводилось путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на питательных средах. Забор материала для бактериологического исследования проводили из цервикального канала с применением стерильных тампонов. Затем помещали материал в среду обогащения, выдерживали в термостате и через сутки делали посевы на питательные среды (среда Эндо, среда Сабуро, среда Ресселя, желточно-солевой, молочно-кислый и кровяной агар). Видовая принадлежность при росте культуры на питательной среде оценивалась по стандартным методикам. Помимо идентификации микроорганизмов, также определялась их чувствительность к антибиотикам.

РН-метрия влагалищного содержимого

Измерение кислотности влагалищного содержимого (РН), выполнялось с помощью индикаторных полосок со шкалой деления от 3,0 до 7,0 («Кольпо-тест РН»). Сенсорный элемент тест - полоски погружали в исследуемый материал на 1-2 секунды. Через 15 секунд с момента погружения сенсорного элемента в исследуемый образец сравнивали его окраску с цветовой шкалой с занесением результата в протокол исследования.

Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР)

Материал для исследования получали из цервикального канала тампоном и помещали в пробирку с реагентом «Фемофлор», включающего количественное определение широкого спектра микроорганизмов. В результате исследования

оценивались пробы в которых количество ДНК-клеток было $> 10^4$ геном – эквивалентов в образце.

2.2.2 Ультразвуковое исследование шейки матки и доплерометрия сосудов шейки матки

Ультразвуковое исследование шейки матки проводилось с использованием трансвагинального датчика ультразвуковых приборов LOGIQ V5 Expert и SonoScape с частотой сканирования 7МГц. В исследовании мы применяли серошкальный режим (В – режим) визуализации в продольном и поперечном сечении шейки матки при пустом мочевом пузыре

УЗИ шейки матки у женщин 1 группы вне беременности проводилось в 1 фазу менструального цикла до операции на шейку матки и через 3 месяца после оперативного лечения. У женщин 1 группы после хирургического лечения шейки матки методом Lash ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия во время беременности проводилась в скрининговые сроки и каждые 7 дней с 15 по 24 неделю беременности согласно клиническим рекомендациям МЗ России №15-4/10/2-7991 от 28.12.2018г.

Ультразвуковое исследование шейки матки у женщин 2 группы выполнялось в скрининговые сроки, а также проводилась рутинная цервикометрия при укорочении длины шейки матки.

С помощью ультразвукового исследования во время беременности оценивались: длина шейки матки, степень раскрытия (дилатация) цервикального канала и глубина (протяженность) раскрытия шейки матки.

Во время ультразвукового исследования вне беременности оценивались: длина шейки матки, ширина, ее форма, эхогенность, эхоструктура; локализация, размеры и структура измененного участка шейки матки, что в дальнейшем определяло тактику оперативного лечения.

Помимо ультразвукового исследования проводилась доплерометрия с измерением кровотока в сосудах шейки матки. Мы исследовали скорость кровотока в нисходящих ветвях маточных артерий (НМА) (правой и левой) и сосудах стромы шейки матки до и после оперативного лечения. Получив сначала показатели максимальной систолической скорости (V_{max}) и конечной диастолической скорости (V_{min}), мы оценили такие показатели как индекс резистентности (RI) и систоло-диастолическое соотношение (S/D) сосудов шейки матки. Все данные ультразвукового исследования фиксировались в протоколе, представленном на рисунке 2.

Протокол ультразвукового исследования шейки матки

Дата _____ №карты _____

ФИО _____ Возраст _____

Последняя менструация _____

Диагноз _____

Форма шейки матки _____

Контур _____

Эхогенность средняя/повышена/снижена

Эхоструктура однородная/неоднородная/умеренно неоднородная

Длина шейки матки _____ мм

Ширина шейки матки _____ мм

Степень раскрытия цервикального канала _____ мм

Глубина (протяженность) раскрытия шейки матки _____ мм

Наличие локального дефекта (его локализация, форма, контуры, эхогенность, эхоструктура, размеры)

Допплерометрия сосудов шейки матки (вне беременности)

Артерия		НМА правая	НМА левая	Сосуды стромы шейки матки
Скорость кровотока	V_{max} (см/с)			
	V_{min} (см/с)			
RI				
S/D				

Рисунок 2 - Протокол ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов шейки матки.

2.2.3 Гистологический метод исследования

Учитывая наличие у пациенток участка шейки матки в виде локального истончения, неясности патогенеза при повторном прерывании беременности и неэффективности серкляжа, проведено гистологическое исследование данного измененного участка. Целью исследования было выявить морфофункциональные особенности строения шейки матки при ИЦН у таких пациенток.

Материалом для гистологического исследования послужили резецированные участки ткани шейки матки, полученные в ходе оперативного лечения пациенток.

Полученный материал размерами 0,5х 0,5 см - 1,3х 0,5 см сразу же фиксировали забуференным 10% раствором формалина с последующей транспортировкой в лабораторию. В дальнейшем взятый материал подвергался гистологическому исследованию. Срезы готовили микротомом толщиной 7 мкм. Окрашивали материал гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Микроскопия материала проводилась под увеличением микроскопа 400.

Всего было изготовлено 250 микропрепаратов.

Результаты гистологического метода исследования позволили выявить новую локально-деструктивную форму ИЦН.

2.2.4 Методы хирургического лечения

Хирургическое лечение вне беременности

Хирургическое лечение выполнялось по методу Lash в середине менструального цикла пациенток с целью восстановления нормальной анатомической структуры шейки матки.

Показанием к операции послужило наличие у пациенток дефекта шейки матки в виде локального «истончения», выявленного при бимануальном и

ультразвуковом исследовании шейки матки и неэффективный серкляж в анамнезе.

Условием для выполнения хирургического лечения было исключение острых воспалительных процессов шейки матки. С этой целью до хирургического лечения проведено тщательное бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала и профилактическое противовоспалительное лечение.

Техника операции: после обработки операционного поля под эпидуральной анестезией шейка матки обнажалась в зеркалах, фиксировалась «пулевыми щипцами» и низводилась ко входу во влагалище. После выявления участка истончения шейки матки производилось иссечение ткани в области данного измененного участка, с последующим формированием шейки матки узловатыми двухрядными викриловыми швами, что представлено на рисунках 3-5. Резецированная ткань шейки матки направлялась на гистологическое исследование.

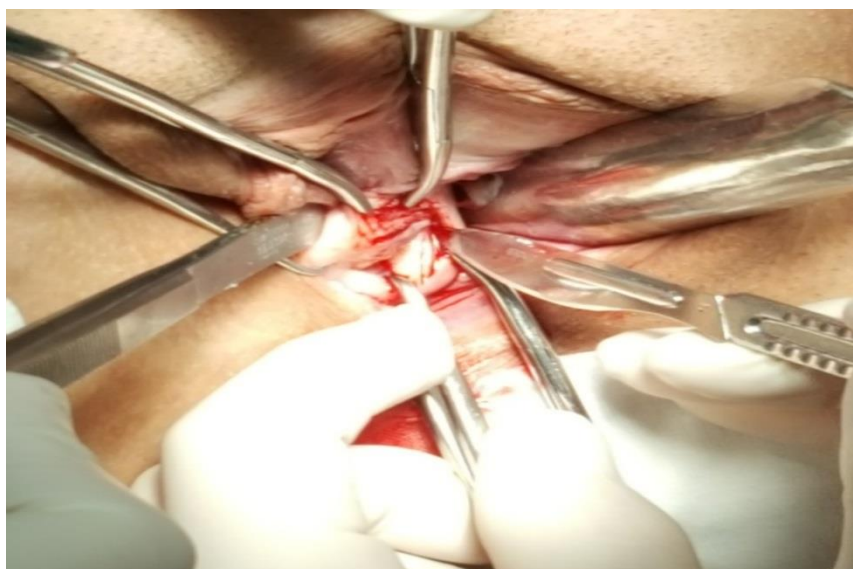


Рисунок 3 - Шейка матки обнажена зеркалами, фиксирована пулевыми щипцами и низведена ко входу во влагалище. Проводится 1 этап операции: иссечение участка в виде «истончения» на 3-х часах, размерами 2X1,5 см.

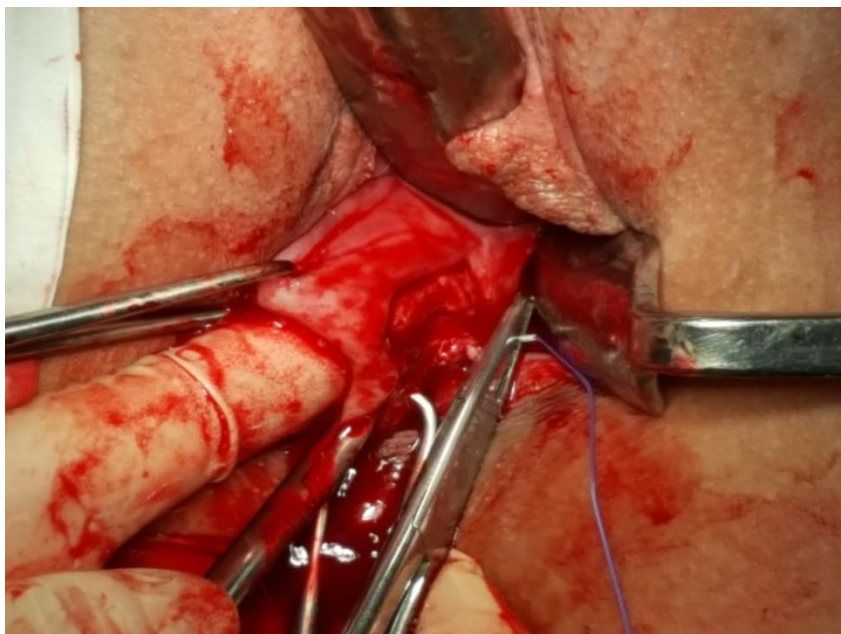


Рисунок 4 - Этап формирования шейки матки викриловыми нитями, после иссечения ткани в области измененного участка ее стенки.

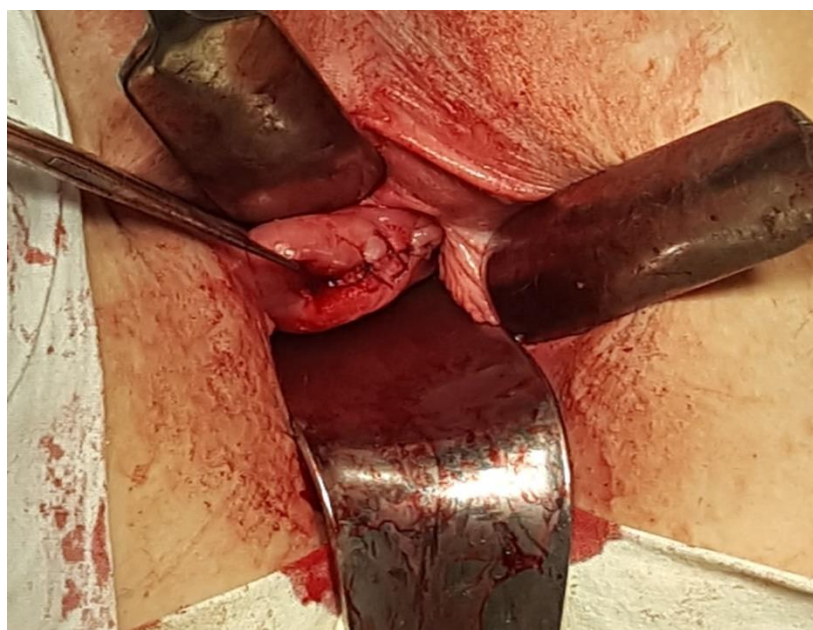


Рисунок 5 - Сформированная шейка матки.

Хирургическое лечение во время беременности

Хирургическое лечение заключалось в наложении шва на шейку матки. Серкляж выполнялся вагинальным доступом по методу Макдональда или по Широдкару.

Показанием к операции послужило прогрессирующее укорочение шейки матки менее 25 мм при двух последовательных трансвагинальных ультразвуковых исследованиях.

Условием для выполнения хирургического лечения было исключение острых воспалительных процессов шейки матки.

В качестве шовного материала использовали шелковую нить или плетеную ленту. Шелковая нить представляет собой нерассасывающийся шовный материал, состоящий из белка органического происхождения – фиброина. Мы использовали шелк mersilk фирмы ETHICON толщиной 4 мм, длиной 45 см.

Плетеная лента – это также нерассасывающийся шовный материал, изготовленный из полимера этилентерефталата. Мы использовали ленту фирмы ETHICON белого цвета, толщиной 5 мм, длиной 30 см или 40 см.

2.2.5 Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка и анализ цифрового материала проводились с использованием компьютерных программ. Полученные данные анализировались на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и программного пакета Statistica 10.

Для систематизации и внесения данных по обследованию пациенток была создана единая база, где они были зашифрованы. Для числовых переменных вводилось само число, для текстовых – числовой код, соответствующий данному признаку, который определялся заранее. При отсутствии данных по какому – либо признаку у конкретной пациентки вместо значения в таблице оставлялось пустое место. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0.

Для динамического наблюдения за пациентками после хирургического лечения создавалась карта наблюдений, куда вносились данные по мере их появления, включая данные по ведению беременности и родов.

С целью получения обобщенного представления о результатах исследования использовались методы описательной статистики. В группах, где распределение отклонялось от нормального, при анализе использовались непараметрические методы, так же как и для анализа дискретных переменных. Произведен анализ количественных и качественных параметров. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Me), которая позволяет исключить статистические ошибки, связанные с отсутствием нормального (Гауссова) распределения в выборке, а для выражения меры вариабельности по той же причине использовались 1 и 3 квартили (25% и 75%). Таким образом, результаты исследования представлены в тексте и таблицах в виде $Me (25;75)$.

Качественные показатели (заключения, диагнозы и др.) были закодированы условными символами, их подсчёт представлен в абсолютных и относительных величинах (%).

В группах с нормальным распределением использовался метод параметрической статистики данные записывались как $M \pm m$ (где M – среднее по выборке, m – стандартное отклонение), Me (медиана). В рамках непараметрической статистики данные записывались как M – среднее в выборке.

Для анализа соотношения средних величин в 2-х независимых выборках использовался U тест по методу Манна-Уитни с указанием достоверности различий. Для сравнения независимых категориальных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p . Традиционно достоверность при $p < 0,05$ оценивалась как значимая, при $p < 0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p < 0,001$ – как максимально значимая.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток

За период с 2015 по 2021 гг. нами было проведено обследование 193 пациенток с ИЦН и потерей беременности в анамнезе. Пациентки были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 36 пациенток вне беременности с истмико-цервикальной недостаточностью в анамнезе, во 2 группу вошли 157 пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью во время беременности.

Возраст женщины имеет важное значение в выполнении репродуктивной функции. Анализируя клиничко-анамнестические данные по группам, мы выявили, что средний возраст женщин в данном исследовании составил 33 ± 2 года. Минимальный возраст пациенток составлял 18 лет, максимальный возраст 45 лет. Распределение пациенток согласно выбранным возрастным категориям представлено следующим образом: категория 18-24 года включила 5 женщину, от 25 лет до 29 лет - 47 женщин, от 30 лет до 34 лет - 78 женщин, от 35 лет до 39 лет – 49 женщину, от 40 лет до 45 лет 14 женщин.

Распределение пациенток по возрастным группам отражено в таблице 1 и на рисунке 6.

Таблица 1 - Распределение пациенток по возрастным группам

Группы	Возраст пациенток (лет)									
	18-24		25-29		30-34		35-39		40-45	
	Абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Группа 1 (n=36)	3	8,3	11	30,5	13	36,1	9	25,1	-	-
Группа 2 (n=157)	2	1,3	36	22,9	65	41,4	40	25,5	14	8,9
Всего (n=193)	5	2,6	47	24,4	78	40,4	49	25,4	14	7,2

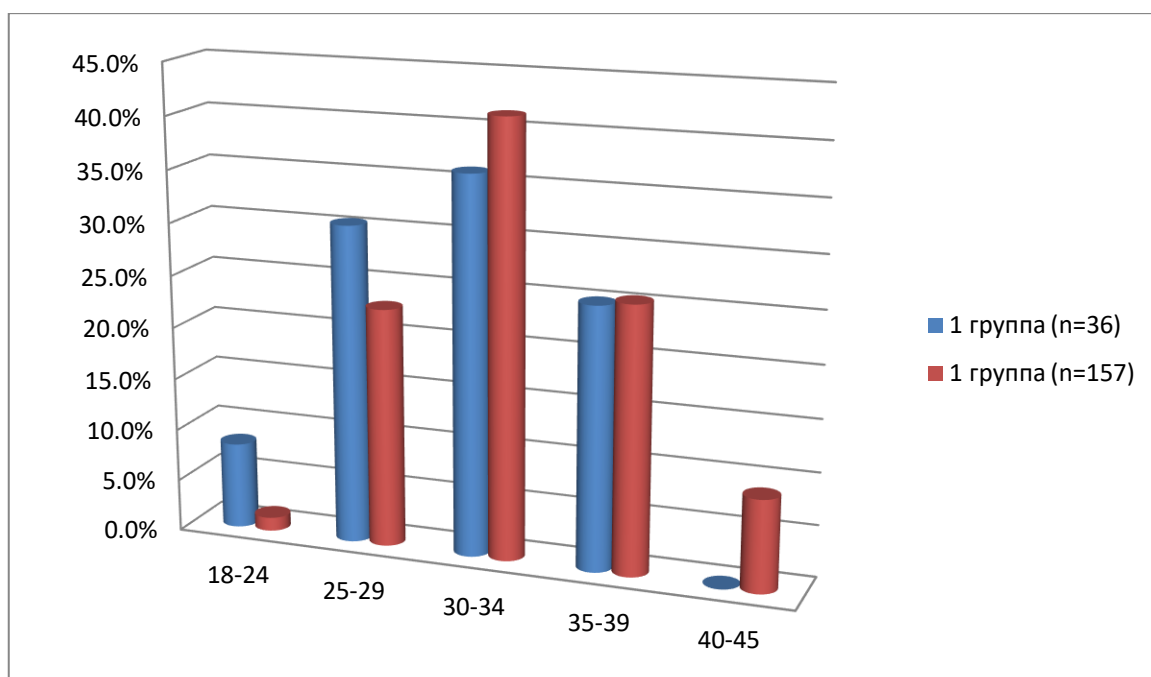


Рисунок 6 - Распределение пациенток по возрастным группам.

Представленные данные показывают превалирование в обеих группах пациенток, принадлежащих возрастной категории 30-34 года, что составило 40,4 % из числа всех обследованных, вероятно это связано с наибольшей рождаемостью в этом возрасте.

Нами был проведен анализ антропометрических данных пациенток. Средний рост пациенток 1 группы составил $168,4 \pm 0,5$ см, средний рост пациенток 2 группы - $166,3 \pm 0,6$ см, Индекс массы тела в обеих группах был сопоставим и представлен в таблице 2. Средний показатель ИМТ пациенток 1 группы составил $26,8 \pm 5,4$ кг/м², пациенток 2 группы - $27,8 \pm 5,7$ кг/м². Распределение пациенток согласно выбранным весовым категориям представлено следующим образом: а) для пациенток 1 группы : с ИМТ 18,5 - 25 кг/м²-9 женщин; с ИМТ 25,5 - 30 кг/м²- 21 женщины; с ИМТ 30,5-35 кг/м²- 6 женщины; б) для пациенток 2 группы : с ИМТ 18,5 - 25 кг/м²- 37 женщин; с ИМТ 25,5 - 30 кг/м²- 96 женщины; с ИМТ 30,5-35 кг/м²- 24 женщин. Таким образом, ожирение выявлено у 16,7% пациенток 1 группы и у 15,3 % пациенток 2 группы.

Таблица 2 - Индекс массы тела пациенток

Группы	Показатель ИМТ, кг/м ²					
	18,5-25		25,5-30		30,5-35	
	абс	%	абс	%	абс	%
Группа 1 (n=36)	9	25	21	58,3	6	16,7
Группа 2 (n=157)	37	23,6	96	61,1	24	15,3

При изучении соматического анамнеза выявлено, что у всех обследованных женщин имелась экстрагенитальная патология, структура которой представлена на рисунке 4. Наиболее часто у пациенток 1 группы встречались заболевания желудочно-кишечного тракта, которые составили 41,7% , у пациенток 2 группы - 20,4%. У пациенток 2 группы наиболее часто встречалась анемия, которая составила 25,5% , у пациенток 1 группы - 8,3% . Показатели встречаемости эндокринных заболеваний (сахарного диабета и патологии щитовидной железы) были сопоставимы в обеих группах и встречались у 16,7 % пациенток 1 группы и 15,3% пациенток 2 группы. Признаки дисплазии соединительной ткани встречались у 21 (58,3%) пациентки 1 группы, и у 58 (36,9%) пациенток 2 группы. Эти данные представлены на рисунке 7.

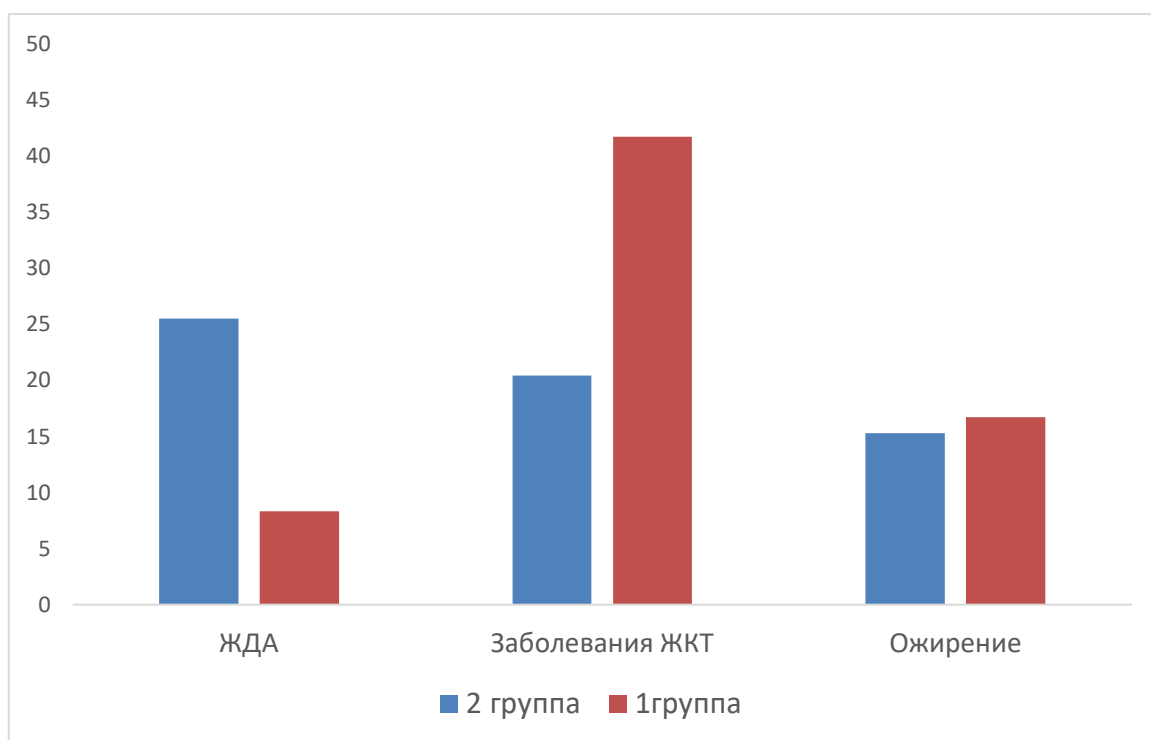


Рисунок 7 - Структура наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии.

Структура остальных сопутствующих заболеваний обеих групп пациенток представлена в таблице 3. Они встречались с частотой 6% - заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, варикозная болезнь сосудов), 3%-заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, нефроптоз), 4% - заболевания органов дыхания (хронический бронхит), 3% - заболевания органов слуха и зрения (миопия, хронический отит), 1% - заболевания нервной системы, 5% - заболевания системы гемостаза с гиперкоагуляцией.

Таблица 3 - Другая экстрагенитальная патологии

Экстрагенитальные заболевания	Общая группа (n= 193)	
	Абс	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11	6
Заболевания мочевыделительной системы	5	3
Заболевания органов дыхания	7	4
Заболевания органов слуха и зрения	5	3
Заболевания нервной системы	2	1
Заболевания системы гемостаза	9	5

По данным гинекологического анамнеза средний возраст наступления менархе у обследованных пациенток составил $13,2 \pm 1,6$ лет, менархе до 10 лет начались у 2 пациенток (1,03%), поздние менструации после 16 лет наступили у 9 пациенток (4,6%). Средний возрастной показатель начала половой жизни у пациенток составил 18,5 лет.

Структура гинекологических заболеваний пациенток отражена в таблице 4. Представленные данные свидетельствуют о том, что воспалительные заболевания женских половых органов у исследуемых пациенток встречались чаще остальных заболеваний репродуктивной системы: у 16 пациенток 1 группы (44%) и у 32 пациенток 2 группы (20,4%). Миома матки выявлена у 6 пациенток 1 группы (16,7%) и у 7 пациенток 2 группы (4,5%). Остальные гинекологические заболевания встречались только у пациенток 2 группы: кисты яичников у 3 пациенток (1,9%), СПКЯ у 5 пациенток (3,2%), эндометриоз у 2 пациенток (1,3%).

Таблица 4 - Структура гинекологических заболеваний обследованных пациенток в анамнезе

Гинекологические заболевания в анамнезе	1 группа (n=36)		2 группа (n= 157)	
	Абс	%	Абс	%
ВЗОМТ	16	44	32	20,4
Кисты яичников	-	-	3	1,9
Миома матки	6	16,7	7	4,5
СПКЯ	-	-	5	3,2
Эндометриоз	-	-	2	1,3

Особенности акушерского анамнеза о количестве родов и исходов беременностей показали, что большинство женщин имели 2 и более беременности в анамнезе. Данные акушерского анамнеза представлены на рисунке 8 и в таблице 5. У пациенток 1 группы всего беременностей было 150, то есть среднее количество беременностей до проведения им пластики шейки матки составило $4,17 \pm 0,18$, из них родов в срок - 18 (12%), роды закончились преждевременно в 27 случаях (18%), выкидышей было 93 (62%), абортов - 12 (8%). У пациенток 2 группы было всего 450 беременностей, то есть среднее количество беременностей составило $2,87 \pm 0,13$, родов в срок - 72 (16%), роды закончились преждевременно также в 72 случаях (16%), выкидышей было 255 (56,7%), абортов - 51 (11,3%).

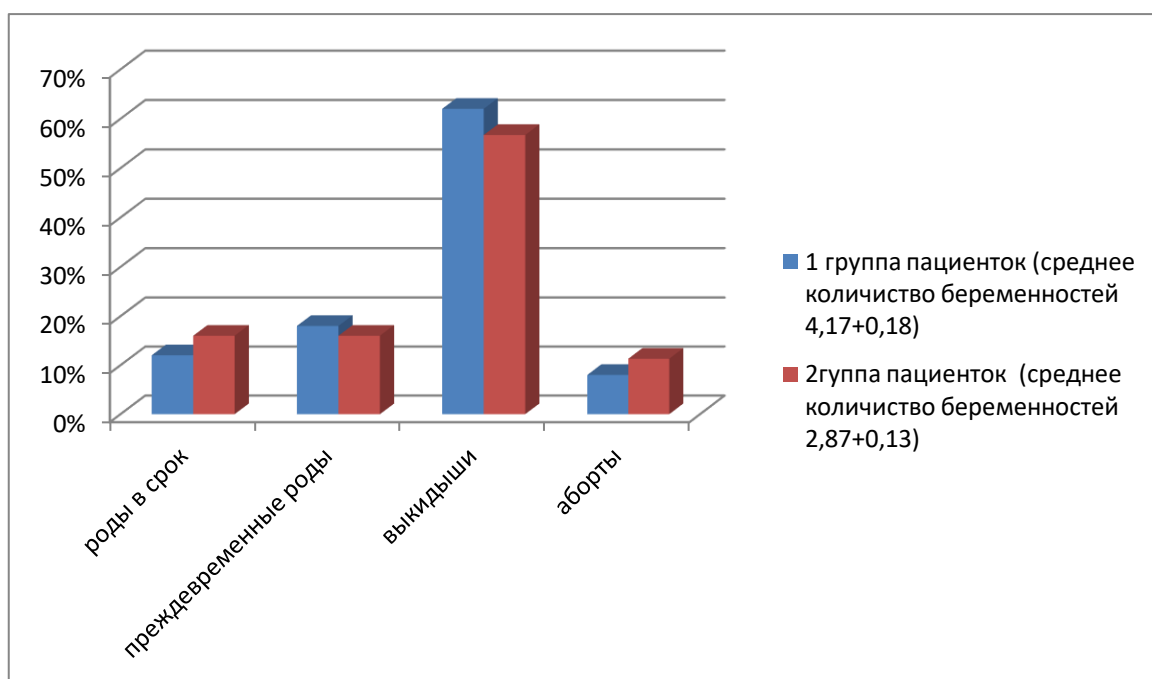


Рисунок 8 - Количество беременностей у пациенток и их исходы.

Таблица 5 - Количество беременностей у пациенток и их исходы

Группы	Количество беременностей всего (среднее значение)	Роды в срок		Преждевременные роды		Выкидыши		Аборты	
		Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Группа 1 (n=36)	4,17±0,18	18	12	27	18	93	62	12	8
Группа 2 (n=157)	2,87±0,13	72	16	72	16	255	56,7	51	11,3

Большую роль в формировании несостоятельности шейки матки могут играть травматические манипуляции (оперативные вмешательства) вне беременности и травма шейки матки во время родов. Изучая анамнез пациенток, мы выявили частоту встречаемости травмирующих шейку матки факторов, таких как гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), разрывы шейки матки в родах, крупный плод, они представлены в таблице 6. У пациенток 1 группы наиболее частым травмирующим фактором оказался разрыв шейки

матки в родах (41,7%), у пациенток 2 группы - проведение гистероскопии и деструктивные методы лечения шейки матки в анамнезе (77,1%).

Таблица 6 - Травмирующие шейку матки факторы и частота их встречаемости у исследуемых пациенток

Травмирующий шейку матки фактор в анамнезе	1 группа (n=36)		2 группа (n= 157)	
	Абс	%	Абс	%
Гистероскопия	-	-	45	28,7
Раздельное диагностическое выскабливание (РДВ)	12	33,3	17	10,8
Деструктивные методы лечения шейки матки	12	33,3	29	18,5
Разрывы шейки матки в родах	15	41,7	18	11,5
Крупный плод	9	25,0	76	48,4

По данным ультразвукового трансвагинального исследования у пациенток 2 группы длина шейки матки до наложения шва была в пределах от 7 до 25 мм и составила в среднем $21,75 \pm 0,26$ мм. У 134 пациенток (85,4%) длина шейки составила 25-20 мм, у 17 пациенток (10,8%) была в пределах 19-15 мм и у 6 пациенток (3,8%) длина шейки составила менее 15 мм длина. Не было выявлено существенной разницы в соотношении длины шейки матки и срока беременности. Эти данные представлены на рисунке 9.

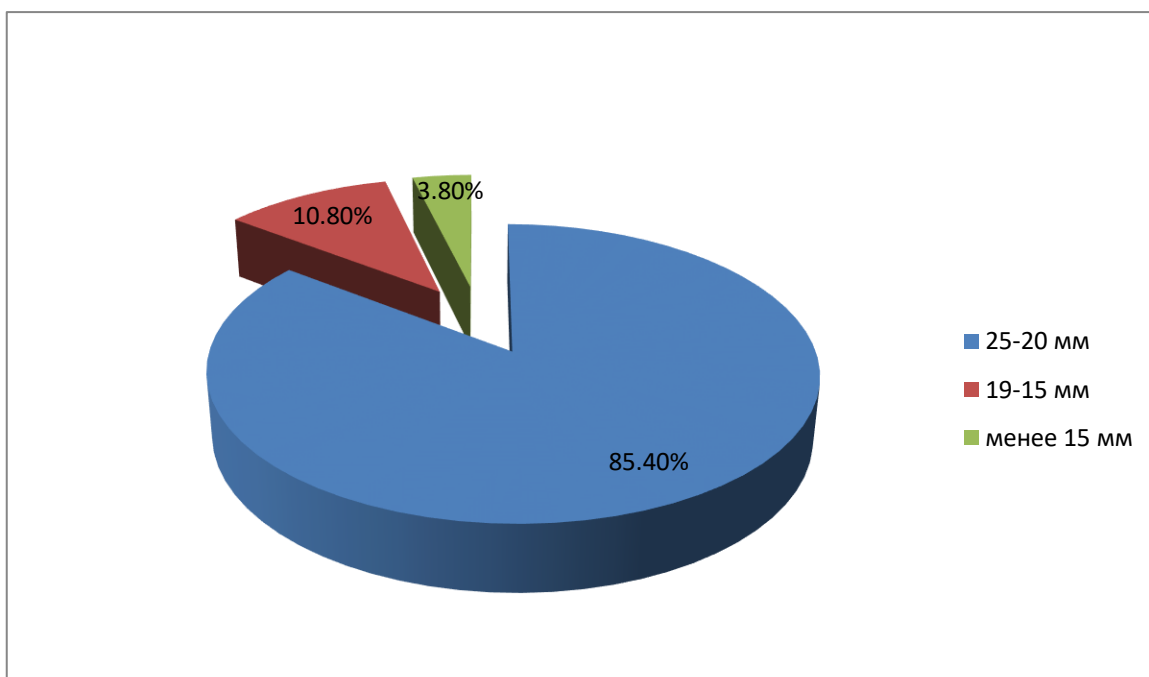


Рисунок 9 - Длина шейки матки у пациенток 2 группы до выполнения серкляжа.

Для предотвращения преждевременных родов и при прогрессирующем уменьшении длины шейки матки пациенткам выполнялся трансвагинальный серкляж. Из анамнеза у пациенток 1 группы в 85 % случаев выполнялись швы по Широдкару, в 15 % случаев по Макдональду. Наиболее частой техникой наложения шва на шейку матки у пациенток 2 группы были швы по Макдональду, которые были выполнены 144 (91,7%) пациенткам, у 11 (7 %) пациенток применялись П-образный шов, шов по методу Сценди выполнен 2 (1,3 %) пациенткам. Структура техник наложения шва представлена на рисунке 10.

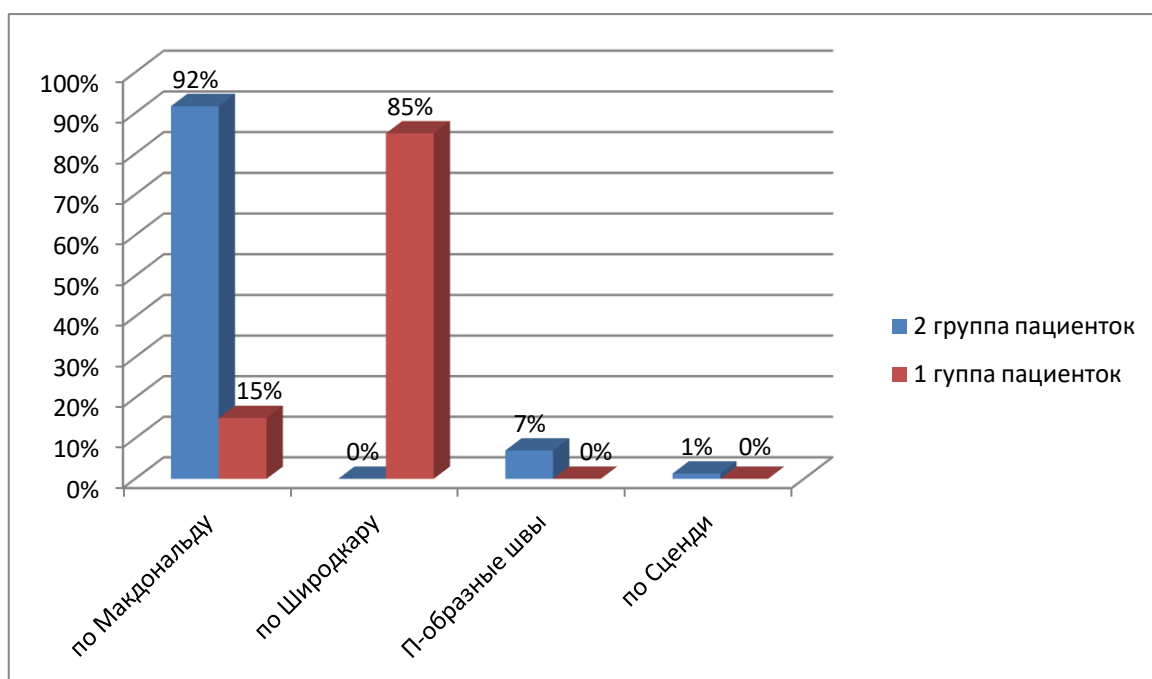


Рисунок 10 - Структура методик наложения шва на шейку матки.

Мы оценили частоту преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) и прорезывания (смещение) швов. ПРПО в 1 группе встречалось у 15 (41,7%) пациенток, во 2 группе - у 22 (14%) пациенток. Прорезывание шва в 1 группе встречалось у 6 (16,7%) пациенток, во 2 группе - у 9 (5,7%) пациенток. Таким образом, преждевременный разрыв плодных оболочек и прорезывание швов достоверно чаще встречались у пациенток 1 группы. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота осложнений после наложения шва на шейку матки

		ПРПО		Прорезывание (смещение) шва	
		Абс	%	Абс	%
Группа 1	1	15	41,7	6	16,7
(n=36)					
Группа 2	2	22	14,0	9	5,7
(n=157)					
Всего (n=193)		37	19,2	15	7,8

Таким образом, проведенный анализ показал, что у 60 (30,1%) пациенток выявлена экстрагенитальная патология. С наибольшей частотой встречались заболевания ЖКТ, эндокринная патология, дисплазия соединительной ткани. У 71 (36,8%) пациентки имелись гинекологические заболевания, в основном представленные воспалительными заболеваниями. Отмечалась высокая частота потерь беременности пациенток обеих групп сравнения из-за неэффективности наложения шва на шейку матки во время беременности, что составило в обеих группах 178 случаев. Показатели осложнений после наложения шва, таких как прорезывание швов и преждевременный разрыв плодных оболочек встречались чаще у пациенток 1 группы. В анамнезе всех обследованных пациенток были травмирующие шейку матки факторы. Наиболее частыми для пациенток 1 группы стали - разрыв шейки матки в родах (41,7%), для пациенток 2 группы - проведение гистероскопии и РДВ в анамнезе (77,1%).

Все выше перечисленные данные анамнеза и осмотра свидетельствуют о возможном повторном развитии ИЦН во время последующей беременности у пациенток и диктуют необходимость пересмотреть методы диагностики, лечения и обеспечить адекватную прегравидарную подготовку для них.

3.2 Результаты методов диагностики истмико-цервикальной недостаточности вне беременности

Для выявления критериев ИЦН нами были проведены сбор жалоб, гинекологического и акушерского анамнеза, осмотр шейки матки с помощью влагалищных зеркал, бимануальное, ультразвуковое исследование шейки матки и доплерометрия у 36 пациенток.

Результаты анализа данных анамнеза представлены в главе 3.1.

Результаты визуального осмотра шейки матки и бимануального исследования

При осмотре с помощью влагалищных зеркал у всех пациенток было выявлено зияние цервикального канала шейки матки, однако не визуализировались старые разрывы шейки матки.

При последующем бимануальном исследовании наружный зев шейки матки пропускал кончик пальца исследующего, либо палец проходил до внутреннего зева. У всех пациенток при этом выявлялось выраженное истончение стенки шейки матки различной локализации, но чаще - по передней и боковым стенкам шейки матки в средней ее трети. Диаметр данного измененного участка составлял 10-15 мм.

Результаты ультразвукового исследования шейки матки и доплерометрии

Шейка матки при ультразвуковом исследовании имела форму цилиндра с четким ровным наружным контуром до и после хирургического лечения методом Lash. Длина шейки матки до операции составила в среднем $3,0 \pm 0,4$ см, после операции – $3,1 \pm 0,5$ см. Диаметр (ширина) и толщина шейки матки до операции составили в среднем $2,8 \pm 0,6$ см и $2,8 \pm 0,3$ см соответственно, после операции - $2,7 \pm 0,5$ см и $2,8 \pm 0,4$ см. Таким образом, показатели длины шейки матки и ее диаметр у пациенток до и после оперативного лечения статистически значимо не отличались. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Данные ультразвукового исследования размеров шейки матки до и после хирургической коррекции по методу Lash (n=36)

Показатель УЗ-исследования	До операции	После операции
Длина шейки матки (см)	$3,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$
Ширина шейки матки (см)	$2,8 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,5$
Толщина шейки матки (см)	$2,8 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$
Средний объем шейки матки (см ³)	11,8	11,7

М-эхо цервикального канала у пациенток до операции в среднем составило $6\pm 1,4$, после операции - $3\pm 1,2$. Расширение цервикального канала в 1 фазу менструального цикла наблюдалось у 29 (81%) пациенток до оперативного лечения и лишь у 1 (2,7%) пациентки после оперативного лечения. Данные представлены на рисунке 8 и 9. Таким образом, выявлены статистически значимые отличия в этих показателях ($p < 0,05$). Через 3 месяца после оперативного лечения пациенток эти показатели были в пределах нормальных значений.

У 25 (69%) пациенток до операции и у 7 (19%) после операции выявлены другие изменения в эндоцервиксе и в строме шейки матки. Неравномерная толщина эндоцервикса и неоднородная его структура визуализировалась чаще всего в области нижней и средней трети шейки матки. Одной из причин неоднородности структуры было наличие гиперэхогенных включений диаметром до 1-2 мм, дающих слабую акустическую тень, что характеризовало их как кальцинаты. Практически у всех пациенток визуализировались округлые образования с четким ровным контуром и анэхогенным однородным содержимым, без пристеночных включений диаметром от 0,4 мм до 13 мм (кисты в эндоцервиксе). Реже определялись гиперэхогенные включения малых размеров с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа. Эти данные представлены на рисунках 11-14 и в таблице 9.

Таблица 9 - Ультразвуковые характеристики шейки матки обследуемых пациенток до и после операции (n=36)

Показатель	До операции	Через 3 месяца после операции
М-эхо цервикального канала (мм)	6±1,4	3±1,2
Расширение цервикального канала в 1 фазу менструального цикла/анэхогенное содержимое в цервикальном канале вне овуляторного периода (количество пациенток)	29 (81%)	1(2,7%)
Другие изменения в эндоцервиксе и в строме шейки матки	25 (69%)	7 (19%)



Рисунок 11 - Пациент С. 27 лет до операции. М-эхо в нижней трети эндоцервикса 5,7 мм (норма до 5 мм).

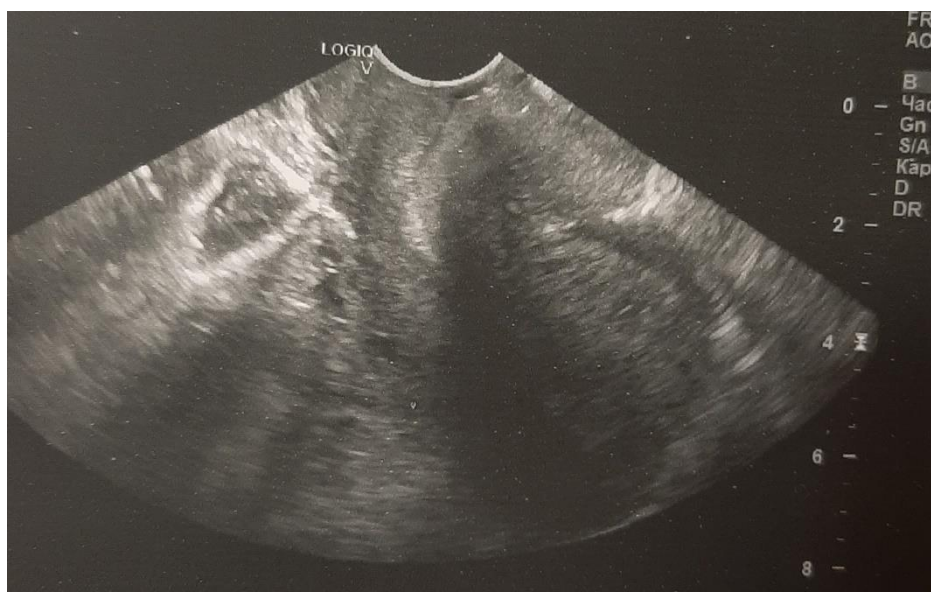


Рисунок 12 - Пациентка Б. 27 лет до операции. Визуализируется расширение цервикального канала шейки матки в 1 фазу менструального цикла.

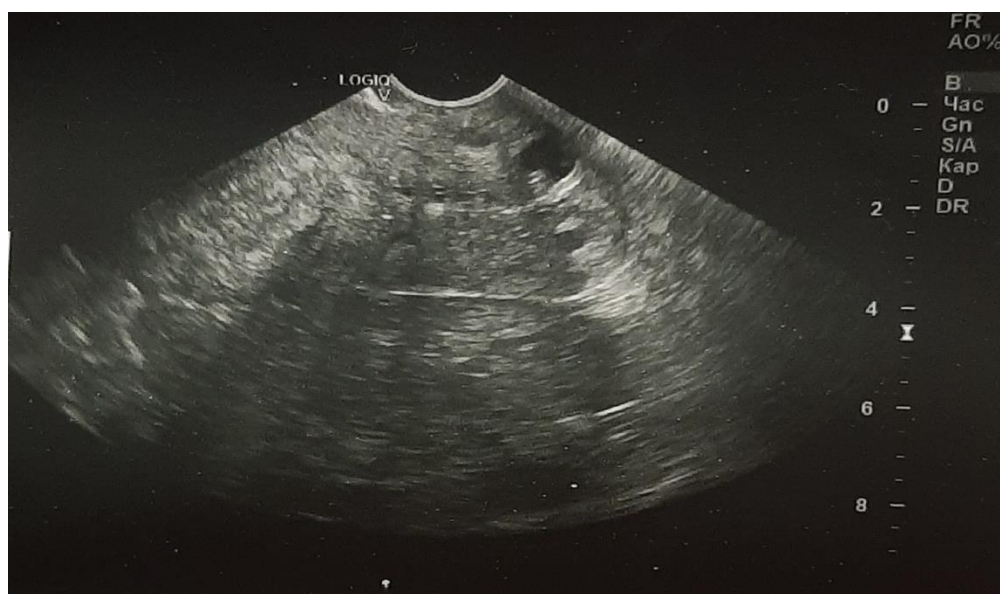


Рисунок 13 - Пациентка М. 35 лет до операции. М-эхо эндоцервикса неравномерной толщины, максимально в нижней трети 5,4 мм, неоднородной структуры; визуализация в нижней и верхней трети передней стенки округлых образований с четким ровным контуром и анэхогенным однородным содержимым (кисты).



Рисунок 14 - Пациентка А. 31 год до операции. Визуализируются неоднородность структуры эндоцервикса, гиперэхогенные включения диаметром до 1-2 мм (кальцинаты); визуализация округлых образований с четким ровным контуром и анэхогенным однородным содержимым (кисты).

Таким образом, у пациенток до оперативного лечения присутствовали ЭХО-признаки воспалительных изменений шейки матки, причем при последующем лабораторном исследовании эти данные подтвердились, были выявлены нарушения микробиоценоза.

У всех обследуемых пациенток в средней трети боковых стенок или на передней стенке шейки матки визуализировался измененный участок повышенной эхогенности. Его расположение совпадало с локализацией участка в виде «истончения», выявленного при бимануальном осмотре пациенток. По данным литературы, гиперэхогенные участки соответствуют соединительнотканным компонентам, встречающимся при рубцовой деформации, но в данных случаях при визуальном осмотре шейки матки таковой выявлено не было. Помимо повышенной эхогенности, данный участок на УЗИ имел неоднородную структуру из-за гипоэхогенных мелких включений. Чаще всего был представлен овальной или неправильной формой с ровными четкими

контурами. Диаметр его варьировал от 5 мм до 15 мм. Данные представлены на рисунке 15.

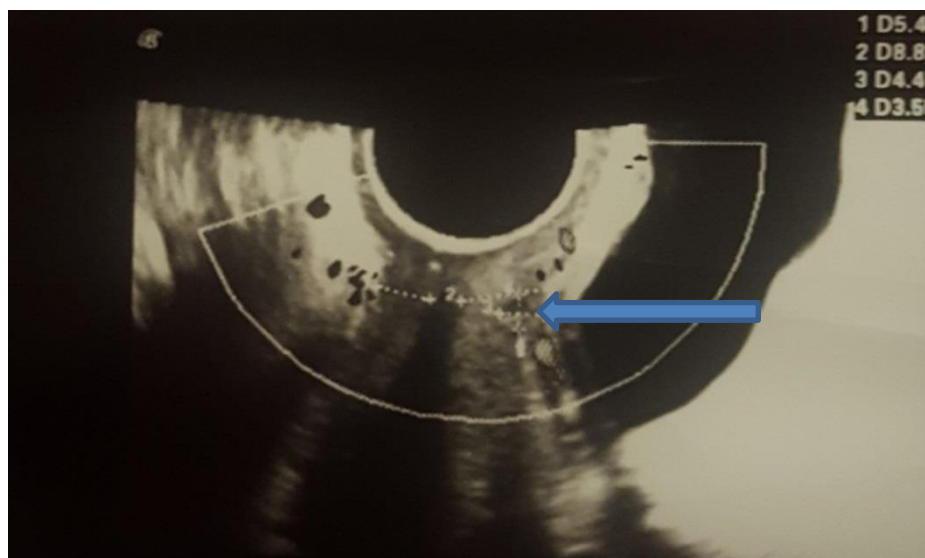


Рисунок 15 - Шейка матки пациентки с измененным участком в виде «истончения» (указан стрелкой) и расширением цервикального канала в 1 фазу менструального цикла от 5,2 мм до 9,9 мм (заполнен анэхогенным содержимым).

Данный измененный участок не имел ободка по контуру, извитости хода сосудов. Такая эхо-картина отличала его от участков патологии шейки матки (дисплазии или рака шейки матки).

С помощью ультразвуковой доплерометрии мы исследовали скорость кровотока в нисходящих ветвях маточных артерий (НМА) (правой и левой) и сосудах стромы шейки матки до и после оперативного лечения. Учитывая вариабельность сосудистой топографии, измерение кровотока у всех пациенток проводили на уровне средней трети шейки матки. Получив сначала показатели максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости, мы оценили такие показатели как индекс резистентности (RI) и систоло-диастолическое соотношение (S/D) сосудов шейки матки. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели кровотока сосудов шейки матки до и после оперативного лечения

Значение	До оперативного лечения (n=36)	После оперативного лечения (n=36)
RI правая НМА	0,64±0,06	0,75±0,05
S/D правая НМА	3,26±0,4	3,94±0,1
RI левая НМА	0,63±0,06	0,74±0,04
S/D левая НМА	3,24±0,5	3,87±0,3
RI сосудов стромы	0,54±0,06	0,64±0,05
S/D сосудов стромы	2,24±0,3	2,84±0,5

У пациенток до оперативного лечения индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение в нисходящих маточных артериях и артериях стромы был на нижней границе нормы. Однако, они не оказались ниже показателей кровотока после оперативного лечения. Это означает, что сосудистое сопротивление было ниже, а объем кровотока повышен. Такая картина характерна для повышенной васкуляризации тканей, что в данном случае могло быть направленно на улучшение трофики измененных участков шейки матки. Ангиогенез в соединительной ткани подтвердился при последующем гистологическом исследовании данного участка шейки матки.

Нами также замечено, что показатели RI и S/D правой и левой маточной артерии были ниже на той стороне, где визуализировался локально-измененный участок шейки матки.

Таким образом, пациентки с ИЦН и имеющие при бимануальном исследовании измененный участок шейки матки в виде «истончения», имели один постоянный УЗ-признак и 2 и более дополнительных признака локальной формы ИЦН.

Основной УЗ-признак (выявлен у всех обследуемых пациенток):

- наличие в строме шейки матки участка повышенной эхогенности, неоднородной структуры, овальной или неправильной формы, с ровными четкими контурами, диаметром от 5 до 15 мм.

Дополнительные УЗ-признаки:

- расширение ц/канала в 1 фазу менструального цикла;
- увеличение М-эхо эндоцервикса более 5 мм;
- признаки эндоцервицита (кальцинаты, кисты, неоднородность структуры);
- нижние границы нормы показателей индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в нисходящих маточных артериях и артериях стромы шейки матки;
- снижение показателей RI и S/D правой или левой нисходящей маточной артерии на стороне локально-измененного участка шейки матки.

Данные ультразвукового исследования и доплерометрии позволили выявить диагностические УЗ-критерии (признаки) локальной формы ИЦН.

3.3 Оценка эффективности хирургической коррекции шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе у пациенток с локально-деструктивной формой истмико-цервикальной недостаточности и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях

Хирургическое лечение шейки матки методом Lash и оценка исхода последующей наступившей и завершившейся после оперативного лечения беременности были проведены у 36 пациенток.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: повторная потеря беременности в анамнезе во втором триместре беременности (14-27 недель беременности) вследствие ИЦН, неэффективный вагинальный серкляж, планирование следующей беременности, дефект стенки шейки матки в виде «истончения», выявленный при обследовании пациенток.

На этапе отбора пациенток в исследование им проводилось обязательное цитологическое и кольпоскопия шейки матки, по результатам которых в исследование вошли только пациентки, не имеющие предраковых и злокачественных процессов шейки матки.

Нами были определены этапы ведения пациенток, которые включали:

1. Предоперационную подготовку (клинико-лабораторное обследование пациенток и при необходимости лечение выявленной патологии)
2. Хирургическое лечение шейки матки по методу Lash (с последующим гистологическим исследованием полученного в ходе операции материала).
3. Прегравидарная подготовка к беременности.
4. Динамического наблюдения за последующей после оперативного лечения беременностью.
5. Оценка исхода беременности.

На этапе предоперационной подготовки с целью выявления нарушения микробиоценоза влагалища мы проводили бактериологическое, молекулярно-биологическое исследование и РН-метрию содержимого влагалища и цервикального канала.

В результате бактериологического исследования у 17 пациенток выявлены микроорганизмы условно-патогенной микрофлоры влагалища. *Escherichia coli* выявлена у 2 (11%) пациенток, *Peptostreptococcus sp.* – у 5 (29%) пациенток, *Klebsiella pneumoniae* - у 1 (6%) пациентки, *Candida albicans* - у 6 (35%) пациенток, *Enterococcus faecalis* – у 2 (11%) пациенток. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища

Показатели	Число пациенток (n= 17)	
	Абс	%
<i>Escherichia coli</i>	2	11
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	6	35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6
<i>Candida albicans</i>	6	35
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	11

Молекулярно-биологическим методом исследования в титре $> 10^4$ были выявлены такие возбудители, как: *ureaplasma urealiticum* - у 2 (6%) пациенток, *mycoplasma hominis* - у 4 (11 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis/Prevotella, bivia/Porphyromonas* - у 10 (26%) пациенток, *Atopobium vaginae* - у 5 (13 %) пациенток. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты молекулярно-биологического исследования

Показатели	Число пациенток (n=17)	
	Абс	%
<i>ureaplasma urealiticum</i>	2	6
<i>mycoplasma hominis</i>	4	11
<i>Gardnerella vaginalis/ Prevotella, bivia/ Porphyromonas</i>	10	26
<i>Atopobium vaginae.</i>	5	13

При оценке pH влагалищного содержимого у 25 (69%) пациенток выявлено повышение pH в щелочную сторону. Данные представлены на рисунке 16.

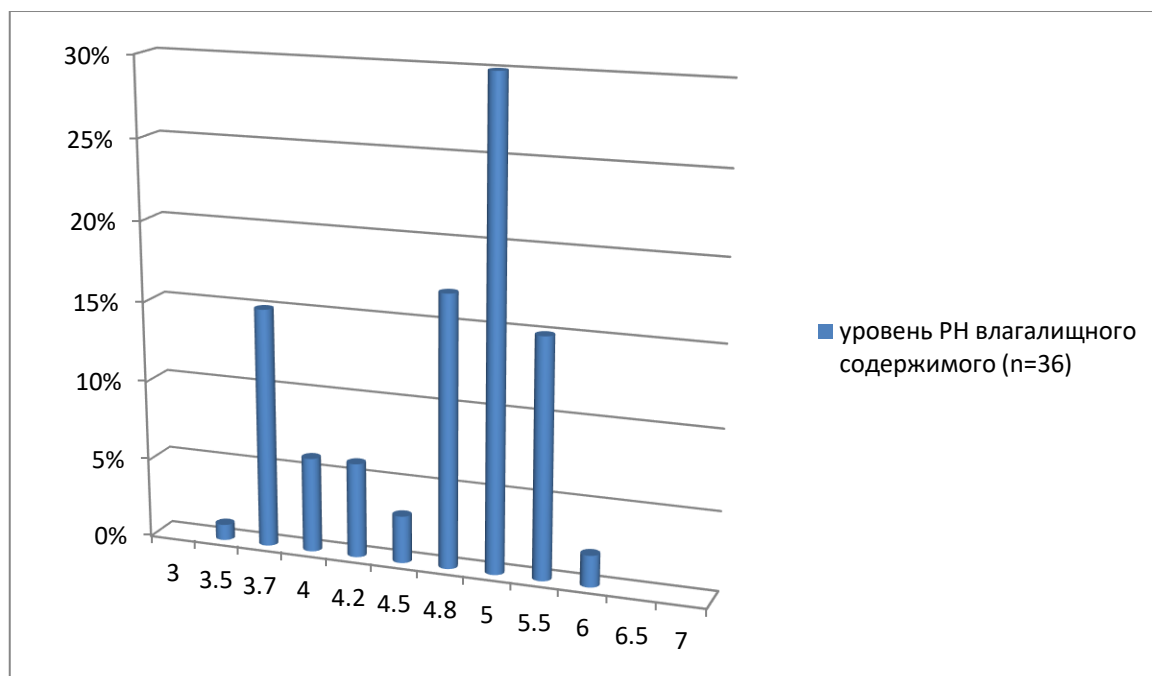


Рисунок 16 - Уровни pH влагалищного содержимого у обследуемых пациенток.

Учитывая данные pH-метрии, мы также провели оценку содержания различных видов лактобактерий. Выявлено, что содержание перекись продуцирующих лактобактерий, таких как *L.crispatus*, *L.jensenii* было снижено у всех обследуемых пациенток, чаще выявлялись *L.gasseri* *L.iners*. Данные представлены на рисунке 17.

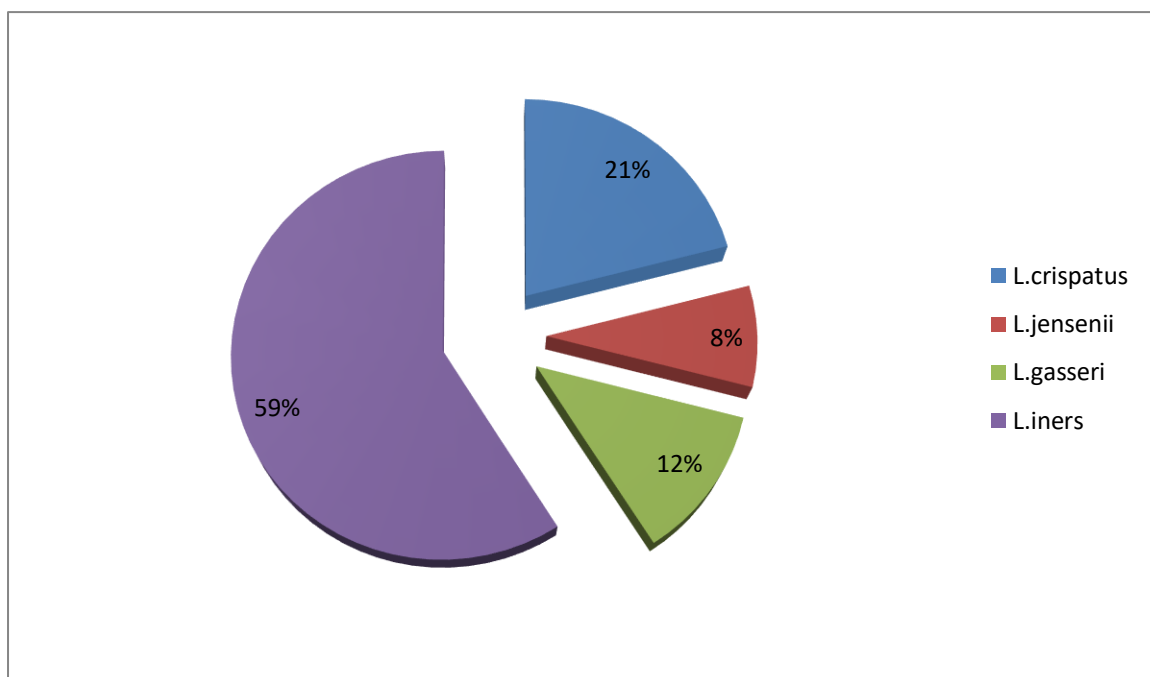


Рисунок 17 - Содержимое видов лактобактерий в материале из влагалища.

Таким образом, после получения результатов анализов, пациенткам с выявленным кольпитом и цервицитом проводилась медикаментозная терапия с учетом чувствительности к ней выявленных возбудителей (микроорганизмов). Контроль лечения проводили через 14 дней после окончания лечения, которое оказалось по результатам анализов эффективным у всех обследованных пациенток.

Хирургическое лечение шейки матки выполнялось по методу Lash в середине менструального цикла пациенток. В послеоперационный период пациентки находились в гинекологическом отделении, где получали противовоспалительную терапию (нестероидными противовоспалительными средствами) в стандартных дозировках, а также им проводились ежедневные обработки послеоперационного шва на шейке матки и влагалище. Не было зафиксировано осложнений во время и после проведения оперативного лечения. Через месяц после оперативного лечения проводился контрольный бимануальный осмотр и осмотр шейки матки в зеркалах. Заживление раны у всех пациенток проходило первичным натяжением, наружный зев шейки матки не пропускал кончик пальца. Через 3 месяца после оперативного лечения пациенткам

проведено контрольное ультразвуковое исследование шейки матки с положительной динамикой показателей.

Перед планированием пациентками последующей после оперативного лечения беременности проводилась прегравидарная подготовка согласно клиническому протоколу МАРС версия 2.0. 2020г.

У 36 пациенток, перенесших пластику шейки матки методом Lash, наступила самостоятельная беременность.

После наступления беременности пациентки находились под наблюдением врача гинеколога по месту жительства. Помимо выполнения стандартных методов исследования во время беременности, нами проводилась рутинная ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия каждые 7 дней в период от 15-16 до 24 недели и пациентки получали 200 мг микронизированного прогестерона вагинально с 22 по 34 неделю беременности согласно клиническим рекомендациям Минздрава России № 15-4/10/2-7991.

Во время беременности у пациенток возникли следующие осложнения: анемия (36%), бактериальный вагиноз (11%), кандидозный вульвовагинит (22%), обострение хронического пиелонефрита (3%), угроза прерывания беременности (5%), фетоплацентарные нарушения (2%). Эти данные представлены на рисунке 18.



Рисунок 18 - Осложнения во время беременности.

Пациентке с фетоплацентарными нарушениями, выявленными при доплерометрии, потребовалось родоразрешение на сроке 36-37 недель беременности путем операции кесарево сечения.

У одной пациентки с симптомами угрозы прерывания беременности на сроке 16-17 недель по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии было выявлено укорочение длины шейки матки до 23 мм. После купирования симптомов угрозы прерывания беременности ей был проведен серкляж на шейку матки по методу Широкар. Осложнений во время и после наложения шва не наблюдалось. Беременность завершилась у данной пациентки в доношенном сроке.

У 35 пациенток длина шейки матки на протяжении беременности в среднем составила $3,0 \pm 0,6$ см. Клинически значимого укорочения шейки матки у них не наблюдалось.

После хирургической коррекции шейки матки методом Lash беременность завершилась следующим образом: тридцать пять (97,2%) срочных родов (после 37 недель беременности) и одни (2,8%) преждевременные роды на сроке 36-37 недель беременности (по акушерским показаниям). Эти показатели максимально значимо отличались от показателей исходов родов до проведения пациенткам хирургического лечения ($P < 0,001$). До хирургического лечения преждевременных родов было 27 (18%), выкидышей 93 (62%), а срочных родов всего 18 (12%). Сравнительные данные акушерских исходов беременности у 36 исследуемых пациенток до и после проведения им пластики Lash и представлены в таблице 13 и на рисунке 19.

Таблица 13 - Акушерские исходы до и после пластики шейки матки у 36 исследуемых пациенток

	До операции у 36 пациенток (данные из анамнеза)	После операции 36 пациенток (данные наблюдения после операции Lash)
	Количество (n)	Количество (n)
Всего беременностей	150	36
Аборты	12 (8%)	-
Потеря плода во втором триместре (14–21 недели)	93 (62%)	-
Преждевременные роды (22–27 недель) с живыми детьми в послеродовом периоде	25(16,6%)	-
Преждевременные роды (22–27 недель) со смертью ребенка в послеродовом периоде	1(0,7 %)	-
Преждевременные роды (28-31 неделя)	1(0,7%)	-
Продолжение таблицы 13		
Преждевременные роды (32-36 недель)	-	1(2,7%)
Срочные роды после 37 недель	18 (12%)	35 (97,2%)
P <0,001		

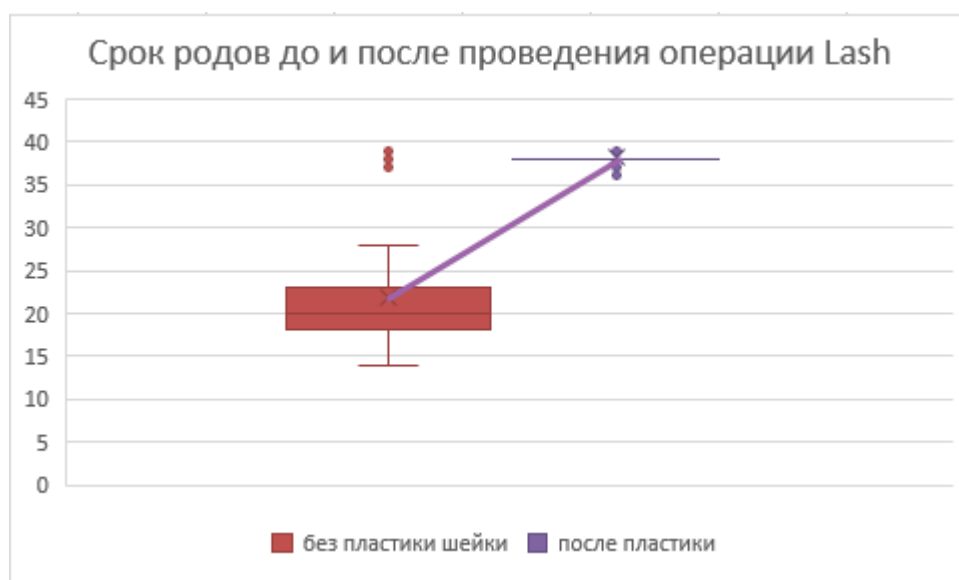


Рисунок 19 - Акушерские исходы до и после пластики шейки матки у исследуемых пациенток $P < 0,001$ ($n=36$).

Родоразрешение у всех пациенток проводилось путем операции кесарева сечения. Все новорожденные были здоровы, а средний вес при рождении составил 3300 ± 200 грамм.

Таким образом, учитывая благоприятный исход беременности у пациенток после оперативного лечения по сравнению с большим количеством потерь беременностей до операции, хирургическая коррекция шейки матки по методу Lash является эффективным методом лечения у пациенток с локально-деструктивной формой ИЦН и неэффективным серкляжем в анамнезе.

3.4 Результаты исследования морфофункциональных особенностей строения шейки матки при локально-деструктивной форме истмико-цервикальной недостаточности

У здоровых пациенток на границе влагиалищной части шейки матки слизистая оболочка состоит из эпителиального слоя и собственного слоя и далее следует плотная неоформленная соединительная ткань в сочетании с гладкой мышечной тканью. Эпителиальный слой слизистой оболочки шейки матки

однослойный призматический эпителий, где выделяют клетки продуцирующие слизь и клетки реснитчатые (мерцательные). Эпителиальные клетки расположены плотно друг к другу, ядра овальной формы расположены в базальной половине клетки. Все клетки плотно соединены с выраженной базальной мембраной. Собственный слой слизистой оболочки образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, состоящей из тонких, извивающихся коллагеновых волокон, имеющих различное направление. Между коллагеновыми волокнами располагаются фибробласты с базофильной цитоплазмой. Как коллагеновые волокна, так и фибробласты расположены в аморфной массе. Количество клеток и межклеточного вещества в одинаковых соотношениях. Стенка шейки матки образована плотной соединительной тканью в сочетании с гладкой мускулатурой. В строме слизистой оболочки шейки матки располагаются разветвленные шейечные железы, вырабатывающие слизь (Рисунок 20).

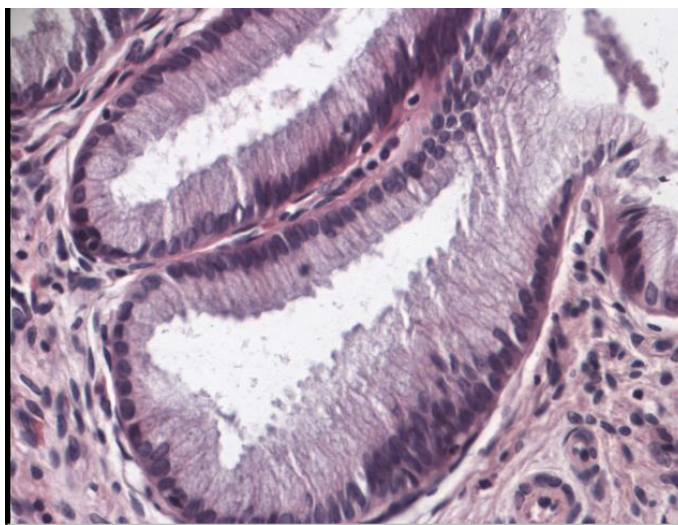


Рисунок 20 - Кистозного строения разветвленные шейечные железы канала шейки матки, соответствующие нормальной гистологической картине. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин. Увеличение: ок 10, об 40.

Однако, рядом расположенные разветвления шейечной железы, как эпителиальный слой, так и подлежащая рыхлая волокнистая соединительная ткань собственного слоя слизистой оболочки инфильтрированы лейкоцитарными

клетками (Рисунок 21), особенно это характерно для складок железы достигающих значительной длины и разветвления шеечных желез канала шейки матки. Данная гистологическая картина является признаком воспалительных изменений.

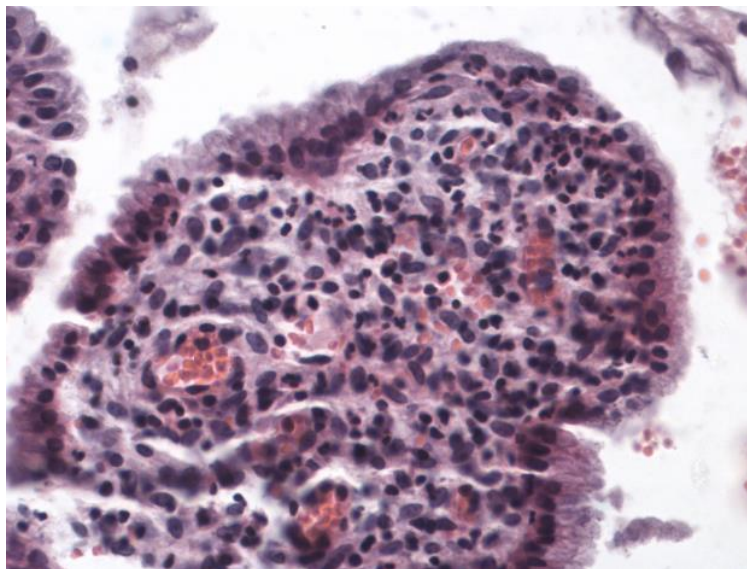


Рисунок 21 - Выраженная миграция лейкоцитов в периваскулярную зону слизистой оболочки шейки матки и инфильтрация ими ткани складки желез. Отек складки желез. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин. Увеличение: ок 10, об 40.

Аналогичную гистологическую картину можно видеть и в зоне расположения кровеносных капилляров и артериол собственного слоя слизистой оболочки. В рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки шейки матки лимфоидные клетки располагаются диффузно (Рисунок 22), тогда как лимфатические клетки плотно прилегают к стенкам кровеносных сосудов (Рисунок 23).

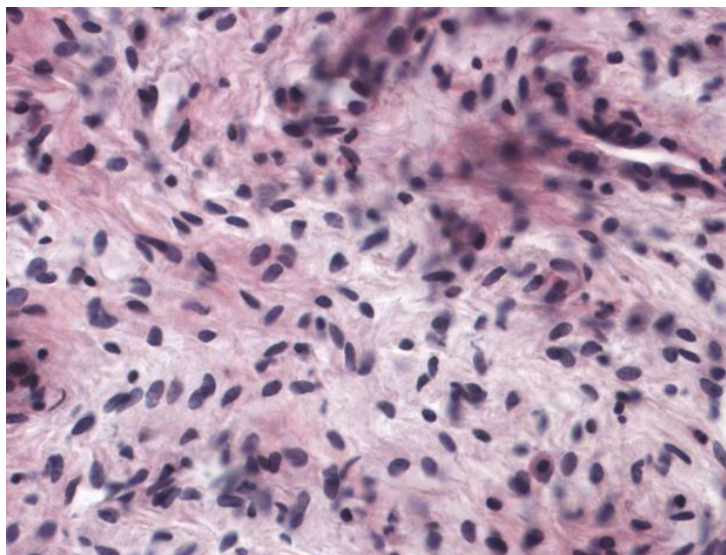


Рисунок 22 - Диффузное расположение лимфоидных клеток в рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки шейки матки. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин. Увеличение: ок 10, об 40.

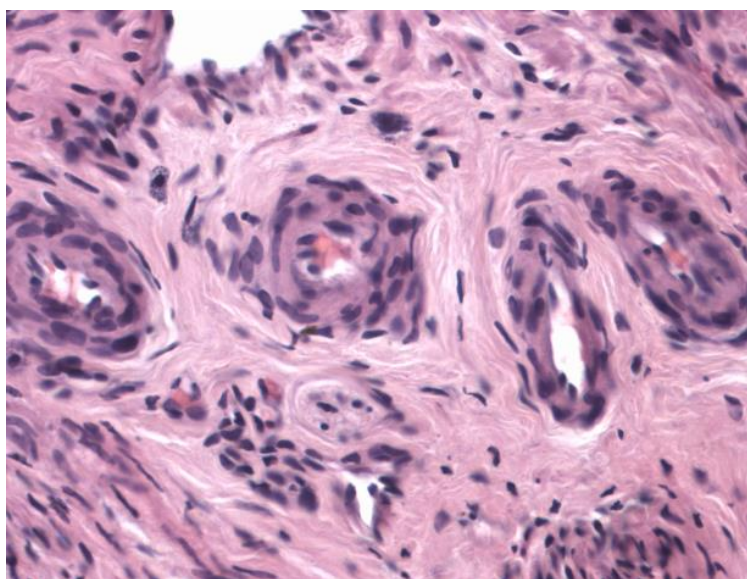


Рисунок 23 - Концентрация лимфоидных клеток в периваскулярной зоне слизистой оболочки шейки матки вокруг капилляров и артериол. Увеличение: ок 10, об 40.

В собственном слое слизистой оболочки шейки матки встречаются отдельные пучки тонких коллагеновых волокон, идущих в различных направлениях и разветвляющиеся на одиночно располагающиеся коллагеновые волокна (Рисунок 24).

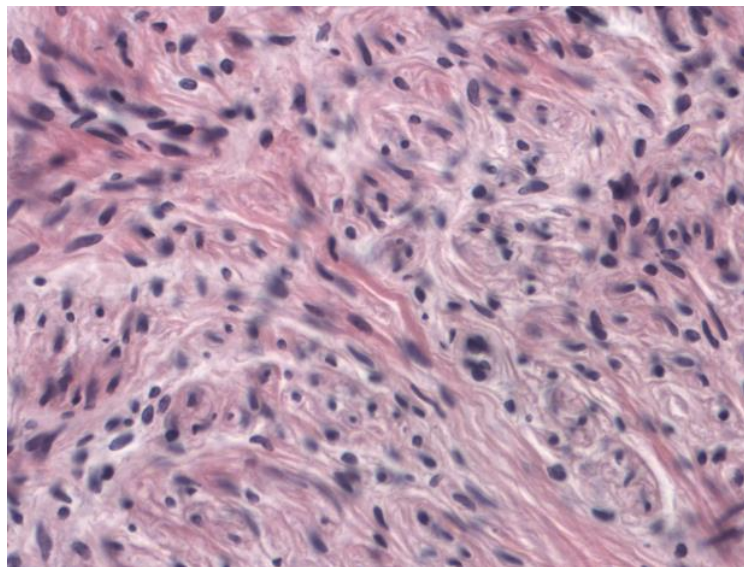


Рисунок 24 - Диффузное расположение лимфоидных клеток и разветвление (распад) пучка коллагеновых волокон на отдельные волокна, на фоне неизмененных пучков тонких коллагеновых волокон, идущих в различных направлениях в слизистой оболочке шейки матки. Увеличение: ок 10, об 40.

Со стороны стромы шейки матки в слизистую оболочку внедряются небольшие пучки миоцитов, сопровождаемые кровеносными сосудами.

С диффузным распределением лимфоидных клеток в рыхлой соединительной ткани определяется краевое стояние и адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам кровеносных сосудов (Рисунок 25), когда эти клетки мигрируют в периваскулярную зону.

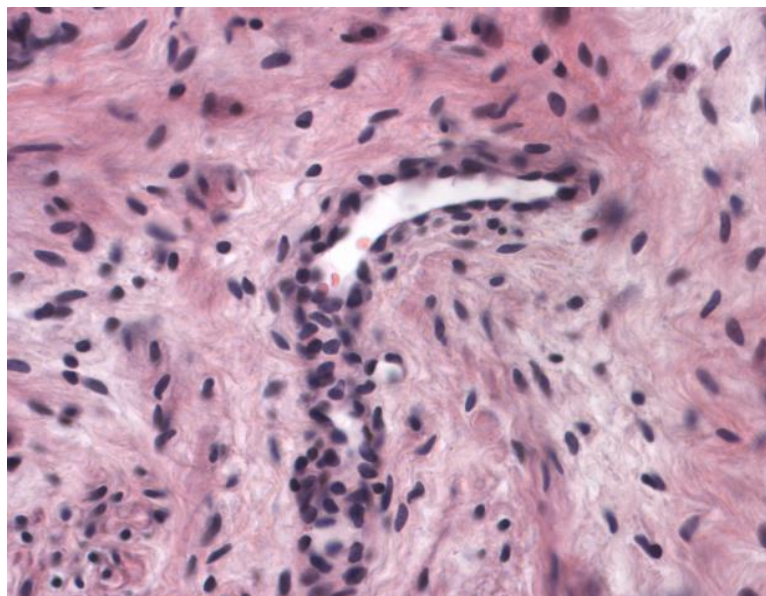


Рисунок 25 - Краевое стояние, адгезия и миграция лейкоцитов через стенку кровеносного сосуда слизистой оболочки шейки матки на фоне диффузного распределения лимфоидных клеток. Соответствует гистологическим признакам капиллярита . Увеличение: ок 10, об 40.

В то же время в слизистой оболочке шейки матки определяются артериальная и венозная гиперемия с периваскулярным отеком (Рисунок 26,27).

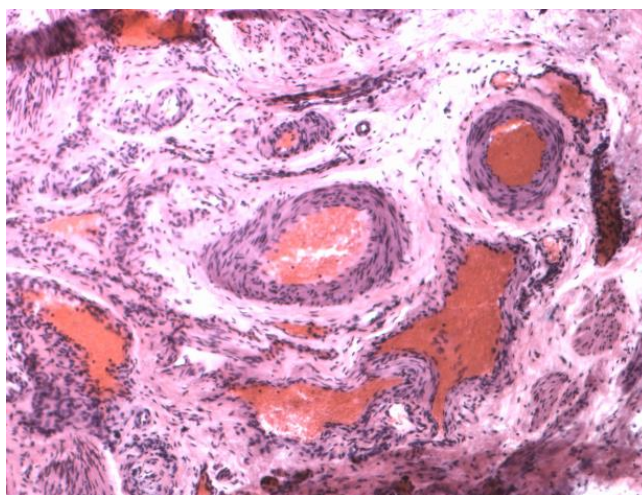


Рисунок 26 - Полнокровие кровеносных сосудов различного калибра слизистой оболочки шейки матки. Увеличение: ок 10, об 20.

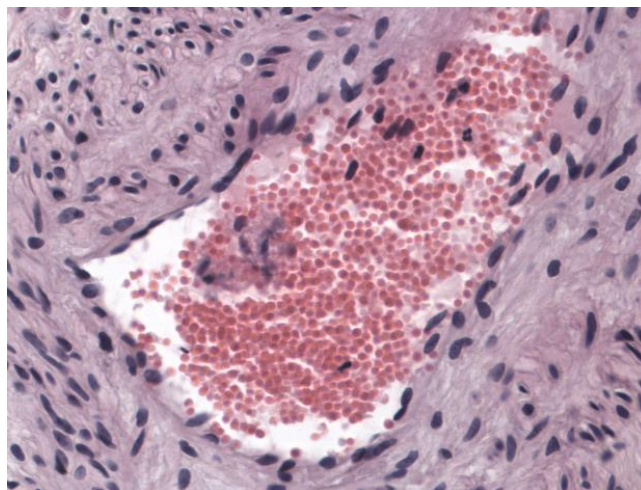


Рисунок 27 - Полнокровие вены слизистой оболочки шейки матки.
Увеличение: ок 10, об 40.

Полнокровие микрососудов способствует экссудации плазмы крови, приводя к отеку тканей и повышению функциональной активности макрофагической системы в зоне слизистой оболочки шейки матки, где значительного размера скопления лимфоидных клеток представляют особый интерес.

Основную массу паренхимы шейки матки составляет сочетание пучков гладкой мускулатуры и плотной неоформленной соединительной ткани. Мышечные волокна располагаются пучками с различным направлением, но в большей степени циркулярно (Рисунок 28).

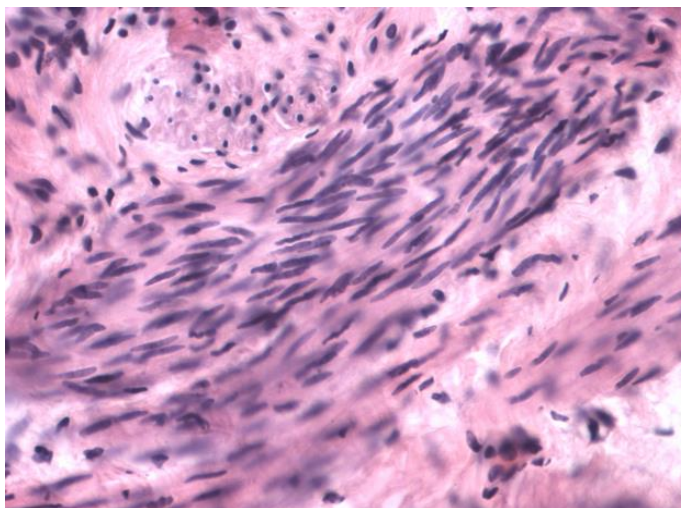


Рисунок 28 - Пучки гладкой мускулатуры шейки матки. В крупных пучках гладкомышечных клеток отмечается плотное расположение клеток веретеновидной формы с ядром овальной формы, занимающим центральное положение в клетке. Между клетками гладкой мускулатуры проходят тонкие кровеносные капилляры и нервные волокна. Увеличение: ок 10, об 40.

Между большими пучками клеток гладкой мускулатуры проходят пучки толстых коллагеновых волокон, которые могут располагаться плотными пучками и параллельными рядами, сопровождаемые сильно вытянутыми фиброцитами (Рисунок 29).

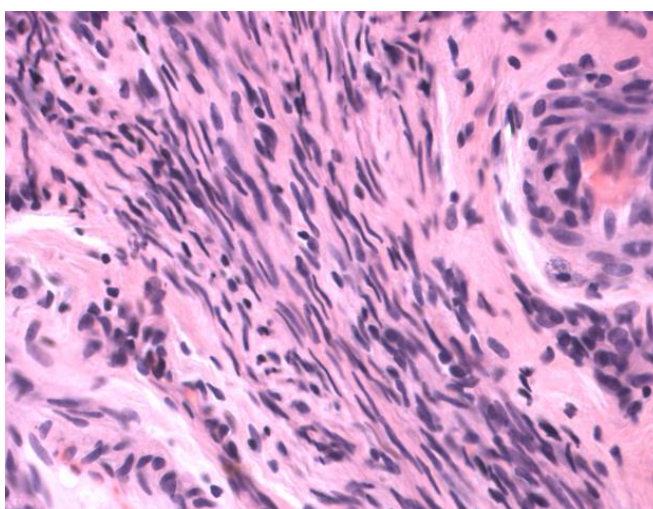


Рисунок 29 - Плотное расположение толстых коллагеновых волокон стромы шейки матки. Вытянутой формы фиброциты. Увеличение: ок 10, об 40.

Большие пучки коллагеновых волокон, расположенные параллельными рядами через определенное расстояние распадаются на мелкие пучки и веерообразно расходятся на одиночные пучки. Параллельные пучки коллагеновых волокон сплетаются с пучками поперечного и косого направления, то есть создается слоистая сеть коллагеновых волокон. Однако, между хорошо структурированными пучками коллагеновых волокон встречаются зоны расхождения, когда коллагеновые волокна сильно извитые и трудно определить их контуры, так как такие волокна плохо воспринимают краситель. В таких участках фибробласты также слабо прокрашиваются или определяются лишь их фрагменты. Следовательно, наряду с нормальной структурированностью плотной соединительной ткани определяются признаки деструкции (Рисунок 30, 31).

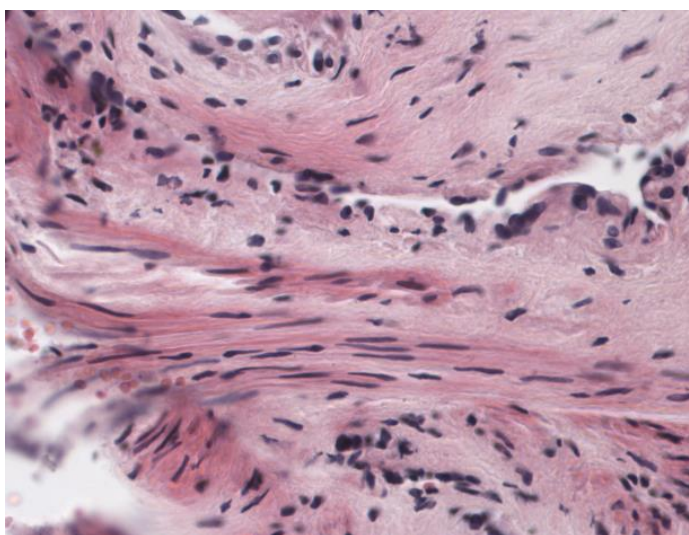


Рисунок 30 - Участок разволокнения пучков коллагеновых волокон стромы шейки матки. Извитые коллагеновые волокна со стертым контуром, плохо воспринимающие краситель. Фибробласты этой области также слабо прокрашиваются или определяются лишь их фрагменты. Увеличение: ок 10, об 40.

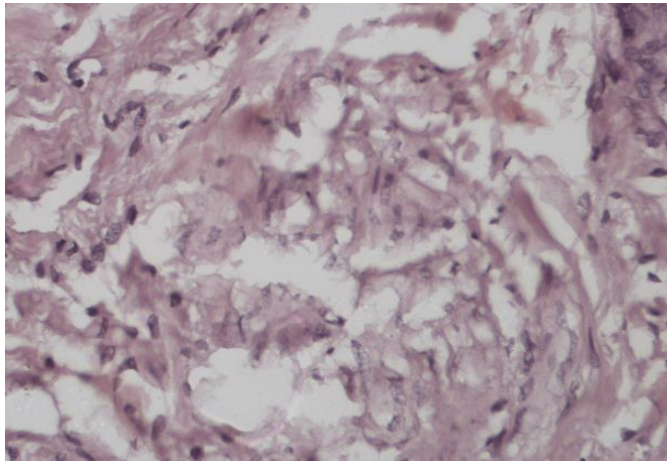


Рисунок 31 - Участок деструкции коллагеновых волокон. Толстые пучки коллагеновых волокон шейки матки с выраженной извилистостью, разрыхленностью. Нечеткие контуры волокон. Коллагеновые волокна и фиброциты со слабой окрашиваемостью красителем Увеличение: ок 10, об 40.

Такие зоны деструкции плотной соединительной ткани повторяются на обширных участках ткани шейки матки.

В зонах рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также среди пучков плотной неоформленной соединительной ткани встречаются значительного размера скопления лимфатических клеток, прежде всего, они концентрируются вокруг кровеносных капилляров и все они плотно прилегают к эндотелиоцитам (Рисунок 32).

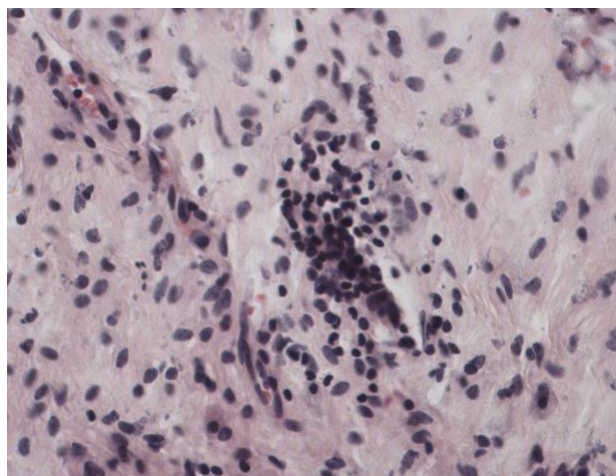


Рисунок 32 - Зона скопления лимфоидных клеток в рыхлой волокнистой соединительной ткани слизистой шейки матки. Увеличение: ок 10, об 40.

Для макрофагических клеток характерно крупное округлое ядро с выраженным хроматином, которое располагается в центре клетки. Цитоплазма макрофагов базофильна. Макрофаги, моноциты, лимфоциты, образующие такого характера скопления тесно контактируют между собой и составляют целый комплекс иммунокомпетентных клеток защитной системы (Рисунок 33).

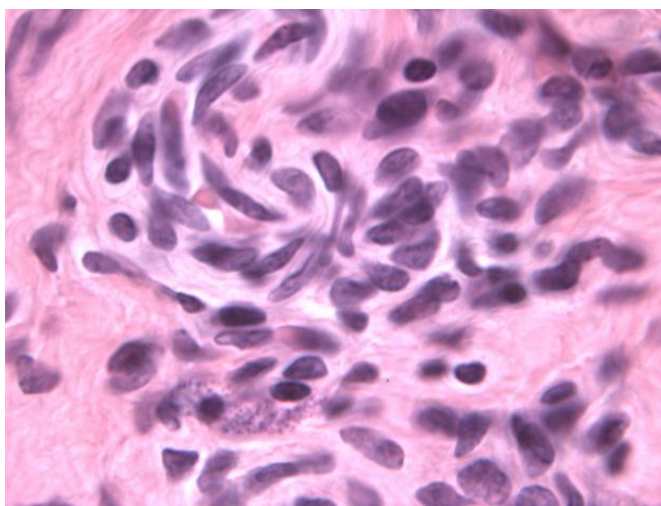


Рисунок 33 - Концентрация макрофагов в слизистой оболочке шейки матки. Крупные округлые ядра в центре макрофагов с выраженным хроматином. Увеличение: ок 10, об 40.

Клеточные очаги, состоящие из макрофагов, лимфоцитов, гранулоцитов, а также фибробластов способствуют поддержанию деструктивного и воспалительного процесса слизистой оболочки шейки матки. В непосредственной близости от клеток макрофагической системы, зоны воспалительного процесса слизистой оболочки шейки матки встречаются малодифференцированные фибробласты с крупным овальным светлым ядром и ядрышками и с выраженной базофилией цитоплазмы. В результате привлечения активных фибробластов и их синтетической активности, все больше вырабатывается межклеточное вещество соединительной ткани, а также быстрый рост капиллярной сети, что приводит к формированию грануляционной ткани. В такой ткани все больше вырабатывается межклеточное вещество, что приводит к формированию небольших участков

рубцовой ткани. Активно функционирующие макрофаги, сливаясь друг с другом, начинают формировать гигантские многоядерные клетки (Рисунок 34).

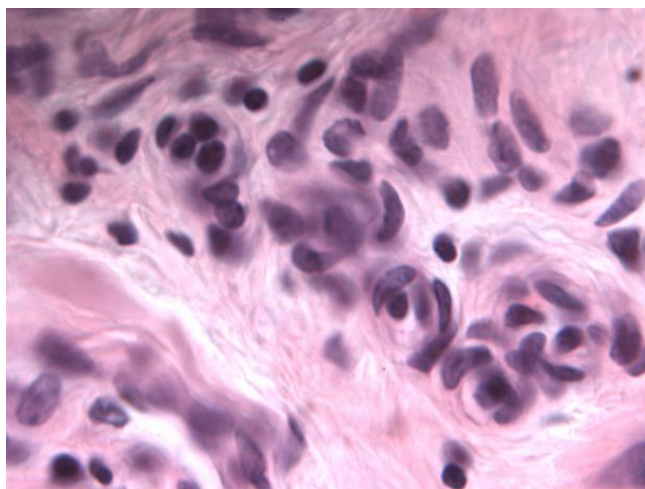


Рисунок 34 - Компактное скопление макрофагов и лимфоцитов с образованием гигантских многоядерных клеток слизистой оболочки шейки матки. Малодифференцированные фибробласты с овальным светлым ядром и ядрышками и с выраженной базофилией цитоплазмы. Увеличение: ок 10, об 40.

Особый интерес представляют фиброкласты, они характеризуются крупными размерами, четкой границей клеток, имеют ядро округлой или овальной формы, достаточно плотный хроматин, в цитоплазме определяются многочисленные вакуоли, содержащие литические ферменты (Рисунок 35).

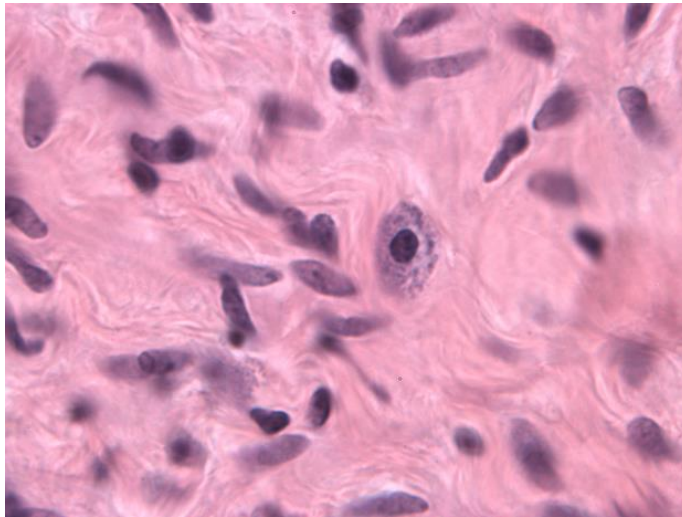


Рисунок 35 - Крупного размера фиброкласты в рыхлой соединительной ткани шейки матки с округлым ядром и гранулами в цитоплазме, содержащими литические ферменты. Увеличение: ок 10, об 40.

Следовательно, в очаге воспалительного процесса слизистой шейки матки определяются участки с вовлечением всего комплекса макрофагической системы организма, локальным преобразованием макрофагов, лимфоцитов, фиброкластов и выработкой стимулирующих факторов воспалительного процесса. Увеличение количества скоплений макрофагов и лимфоцитов приводит к формированию гранулем с появлением многоядерных гигантских клеток. Все выше перечисленные активации лимфоидной ткани, а также увеличение количества активных фибробластов обеспечивают разрастание плотной волокнистой неоформленной соединительной ткани, которая формирует рубец на фоне участков ее деструкции.

Одновременно прослеживается повышение коллагенолитической активности фибробластов с появлением фиброкластов, то есть мы видим «самоподдержание» воспалительного процесса и разрушение соединительной ткани.

В зонах воспалительного процесса, особенно в непосредственной близости от скопления клеток различного генеза фибробластическо-фиброкластического

ряда определяется активное образование и роста микроциркуляторного русла-капилляров (Рисунок 36).

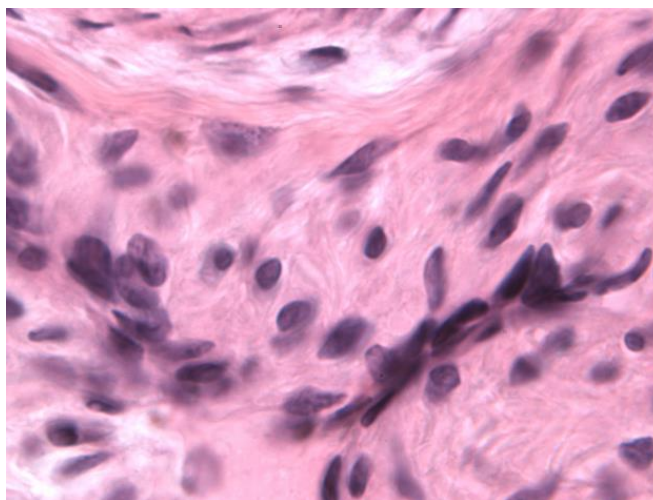


Рисунок 36 - Ангиогенез в рыхлой соединительной ткани шейки матки на фоне в зон воспалительного процесса, в непосредственной близости от скопления клеток различного генеза фибробластическо-фиброкластического ряда Увеличение: ок 10, об 40.

Следовательно, одновременно с лишением митотической активности фибробластов повышается коллагенолитическая активность как фиброкластов, так и макрофагов способных синтезировать фермент коллагеназу, разрушающую межклеточное вещество соединительной ткани.

Во влагалищной части шейки матки, в зоне стыка (перехода) однослойного призматического эпителия с многослойным плоским неороговевающим эпителием также отмечаются некоторые структурные изменения. Эпителиальные клетки базального слоя проявляют высокую митотическую активность, как клеток базального слоя, так и эпителиоцитов, смещающихся в сторону шиповатого слоя. В рыхлой соединительной ткани, прилегающей к базальной мембране эпителиоцитов отмечается концентрация лимфоидных клеток (Рисунок 37).

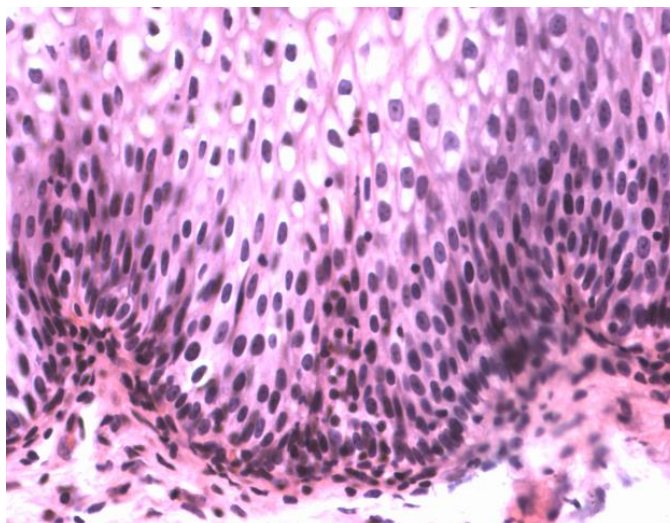


Рисунок 37 - Митотическая активность базального слоя эпителиоцитов и скопление лимфоидных клеток в рыхлой соединительной ткани, прилегающей к базальной мембране эпителиоцитов слизистой оболочки шейки матки. Увеличение: ок 10, об 40.

Все клетки базального и шиповатого слоев характеризуются базофильной цитоплазмой, указывающей на высокую функциональную активность. Граница двух видов эпителия шейки матки также представляет клинический интерес. Ближе к поверхности эпителиальные клетки увеличиваются, округляются и их цитоплазма слабо воспринимает краситель, потому клетки кажутся пустыми. Самые поверхностные клетки подвергаются деструктивным изменениям, проявляющимся в виде уплотнения хроматина ядра или полного исчезновения ядра, цитоплазма эпителиоцитов подвергается деструктивным изменениям, они приобретают кубическую форму, у некоторых эпителиоцитов исчезают ядра или они содержат только фрагмент ядра. Все эти морфологические изменения эпителиального слоя влагалищной части шейки матки со всеми признаками деструкции. Следовательно, признаки воспалительного и деструктивного процесса отмечаются не только в слизистой оболочке шейки матки, но и в области экзоцервикса (Рисунок 38).

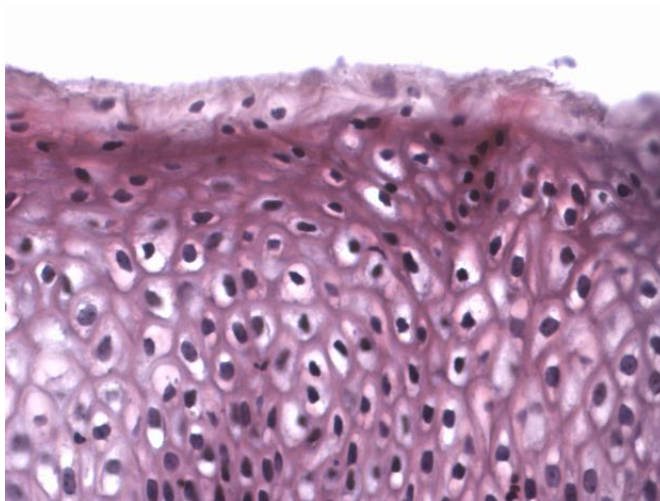


Рисунок 38 - Деструктивные изменения поверхностного слоя эпителия влагалищной части шейки матки. В эпителиальных клетках поверхностного слоя визуализируется уплотнение хроматина ядра, имеется фрагмент ядра или полное его исчезновение Увеличение: ок 10, об 40.

Таким образом, у пациенток с ИЦН в слизистой оболочке шейки матки, при гистологическом исследовании, определяются все признаки воспалительного процесса с деструктивно-дегенеративными изменениями в тканевых структурах. Прежде всего, определяются структурные изменения коллагеновых волокон, проявляющиеся в виде разволокнения пучков коллагеновых волокон, они приобретают выраженный ветвистый ход, часть из них разрушается путем фрагментации. Такой «разрыхленный» участок пучков коллагеновых волокон окрашивается слабо. В таких участках плотной неоформленной соединительной ткани мало фиброцитов, некоторые из них в стадии апоптоза и некроза. Естественно поврежденные структуры выделяют биологически активные вещества, поддерживающие хронический воспалительный процесс. В таких зонах определяется активное образование и роста микроциркуляторного русла. Медиаторы воспаления или химические факторы (гуморальные и клеточные) обеспечивают последующие этапы воспалительного процесса. Образованные белково-гликозаминогликановые комплексы изменяют микроциркуляторное русло, сопровождающееся артериальной и венозной гиперемией с выделением vasoактивных веществ. В результате повышения давления в микрососудах

увеличивается проницаемость стенок капилляров, особенно венул и усиленная экссудация жидкой части крови приводит к отеку тканей. Поскольку в расширенных кровеносных сосудах замедляется кровоток, лейкоциты прикрепляются к эндотелиоцитам и они мигрируют через межклеточные щели и базальную мембрану. Выселившиеся лейкоциты перемещаются в окружающую соединительную ткань, где они располагаются диффузно или образуют скопления лимфоидных клеток различного калибра.

Следовательно, образуются очаги некроза, деструкции и выраженной ответной реакцией иммунного комплекса организма. Таким образом, в гистологических препаратах наблюдалась картина хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке шейки матки, в мышечном ее слое и деструктивно-дегенеративные изменения соединительной ткани шейки матки, что вероятно приводит к нарушению запирающей функции шейки матки.

3.5 Оценка эффективности серкляжа при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от используемого шовного материала

Из 192 обследованных нами женщин мы отобрали 157 пациенток, которым в анамнезе или на момент исследования на сроке от 14 до 23 недель беременности был наложен профилактический серкляж на шейку матки. Исследование было направлено на сравнение эффективности серкляжа при использовании нерассасывающегося шовного материала в виде плетеной шелковой нити (4 мм) и плетеной ленты (5 мм) в снижении преждевременных родов. Также выявлялась частота осложнений при применении каждого вида шовного материала.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезней и родов и собственный опыт ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью с наложением шва на шейку матки.

157 пациенток были разделены на 2 группы сравнения. В первую группу вошли 92 пациентки, которым серкляж был выполнен плетеной шелковой нитью (4 мм) (58,6 %), во вторую группу вошли 65 пациенток с серкляжем выполненным плетеной лентой (5 мм) (41,4%).

В обеих группах пациенток до наложения шва исследовалось состояние микрофлоры влагалища и шейки матки бактериологическим (культуральным) и молекулярно-биологическим (ПЦР) методами исследования, а также проводилась РН-метрия.

В результате бактериологического исследования в обеих группах пациенток выявлены *Staphylococcus hominis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* показатели встречаемости которых не превысили 10 % и были сопоставимы в обеих группах обследуемых. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища

Показатели	1 группа (n= 92)		2 группа (n=65)	
	Абс	%	Абс	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	4	1	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	7	8	6	9
<i>Escherichia coli</i>	1	2	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5	2	4
<i>Candida albicans</i>	9	10	5	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	7	2	4
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	5	6	5	8

Молекулярно-биологическим методом исследования в титре более 10^4 КОЕ/мл были выявлены такие возбудители, как: *ureaplasma urealiticum*- у 3% пациенток 2 группы; *mycoplasma hominis* - у 1 % пациенток 1 группы и у 3%

пациенток 2 группы; *Gardnerella vaginalis/ Prevotella, bivia/Porphyromonas* - у 10 % пациенток 1 группы и у 11 % пациенток 2 группы; *Atopobium vaginae* - у 4 % пациенток как в 1 группе, так и во 2 группе, *Peptostreptococcus* - у 2% пациенток 1 группы. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты молекулярно-биологического исследования отделяемого влагалища

Показатели/ титр более 10 ⁴ КОЕ/мл	1 группа (n= 92)		2 группа (n=65)	
	Абс	%	Абс	%
<i>ureaplasma urealiticum</i>	-	-	1	3
<i>mycoplasma hominis</i>	2	1	1	3
<i>Gardnerella vaginalis/ Prevotella, bivia/Porphyromonas</i>	9	10	7	11
<i>Atopobium vaginae.</i>	3	4	2	4
<i>Peptostreptococcus</i>	1	2	-	-

При оценке pH влагалищного содержимого, у 74% пациенток 1 группы и у 68 % пациенток 2 группы выявлено повышение pH в щелочную сторону. У пациенток 1 группы среднее значения pH составило $5,8 \pm 0,5$, у пациенток 2 группы - $5,7 \pm 0,4$ Данные представлены на рисунке 39.

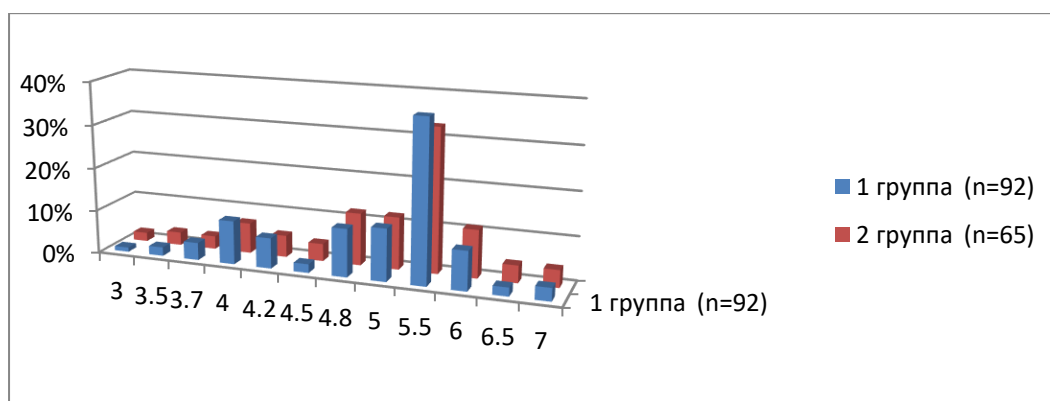


Рисунок 39 - Уровни pH влагалищного содержимого у обследуемых пациенток.

Таким образом, в обеих группах пациенток были нарушения микробиома влагалища. Замечено, что у пациенток обеих групп имевших преждевременные роды в анамнезе частота нарушений микрофлоры влагалища была выше в 2 раза. Отмечено более выраженное снижение количества палочковой флоры, продуцирующей перекись водорода, более частое выделение условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*.

Все пациентки с нарушениями микробиома были пролечены в предоперационном периоде с контрольным взятием анализов после лечения.

Длина шейки матки как основной показатель к серкляжу в обеих группах была сопоставима и составила в 1 группе 22 (20,7; 23,1) и во 2 группе 22 (20,3; 24,2). У 13 пациенток 1 группы (14,1%) в анамнезе до момента этой беременности выявлены преждевременные роды, у пациенток 2 группы частота преждевременных родов в анамнезе была выше, они выявлены у 21 пациентки (32,3%). Средний срок беременности при наложении шва на шейку матки у пациенток 1 группы составил 17,4 недели, у второй группы – 16,1 неделя беременности, таким образом, не было выявлено достоверной разницы в этом показателе. Эти характеристики представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Характеристики групп сравнения

	1 группа пациенток (n=92)	2 группа пациенток (n=65)
Длина шейки матки при ультразвуковом исследовании до наложения шва (мм)	22 (20,7; 23,1)	22 (20,3; 24,2)
Срок беременности при наложении шва (недели)	17,4 (16,3; 18,6)	16,1(15,5; 18,1)
Преждевременные роды в анамнезе (количество пациенток)	13 (14,1%)	21(32,3%)

Швы были выполнены по методу Широкара или Макдональда.

Беременность пациенток обеих групп сопровождалась осложнениями. Самыми частыми из них были респираторные заболевания, анемия, нарушения продукции околоплодных вод (многоводие, маловодие), плацентарная недостаточность. Данные представлены в таблице 17 и на рисунке 40.

Таблица 17 - Осложнения беременности пациенток обеих групп

Осложнения	1 группа пациенток (n=92)		2 группа пациенток(n=65)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
респираторные заболевания	27	29,3	19	29,2
анемия	22	23,9	24	36,9
многоводие	8	8,7	6	9,2
маловодие	3	2,76	5	7,7
плацентарная недостаточность	12	13	9	13,8
артериальная гипертензия	6	6,5	7	10,8
гестационный пиелонефрит	1	1,1	2	3,1

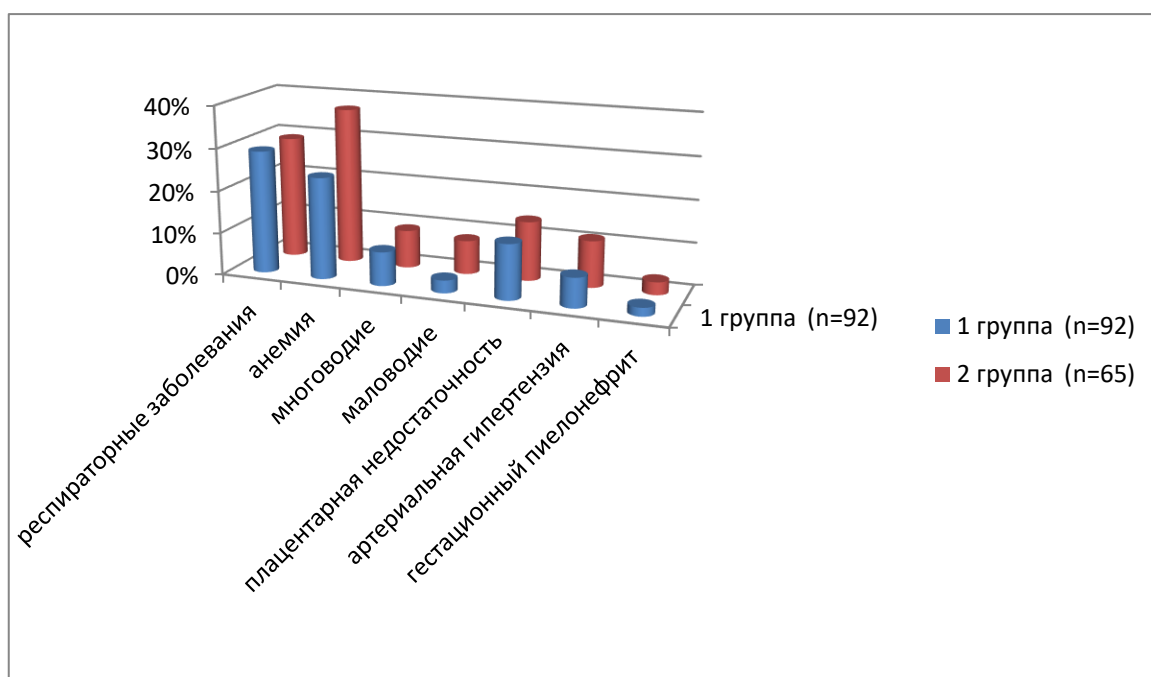


Рисунок 40 - Осложнения беременности пациенток обеих групп.

Оценка длительности гестации в группах сравнения представлена на рисунке 6. Выкидыш с 14-21 неделю в 1 группе составил 9 (10 %) случаев и 5 (7%) случаев во 2 группе. Преждевременные роды с 22 по 27 неделю в 1 группе составили 3 (3 %) случая и 4 (6%) случая во 2 группе. Преждевременные роды с 28 по 31 неделю в 1 группе составили 2 (2 %) случая и 1(1%) случай во 2 группе. Преждевременные роды с 32 недели до 36 недель в 1 группе составили 31 (34%) случай, у пациенток 2 группы- 15(24%). Роды в срок произошли у 47 пациенток 1 группы (51%) и у 40 пациенток 2 группы (62%) . Таким образом, выкидыш и преждевременные роды у пациенток 1 группы составили 45 случаев (49%) , у пациенток 2 группы 25 случаев (38%), что является достоверно значимым результатом ($P < 0,03$).

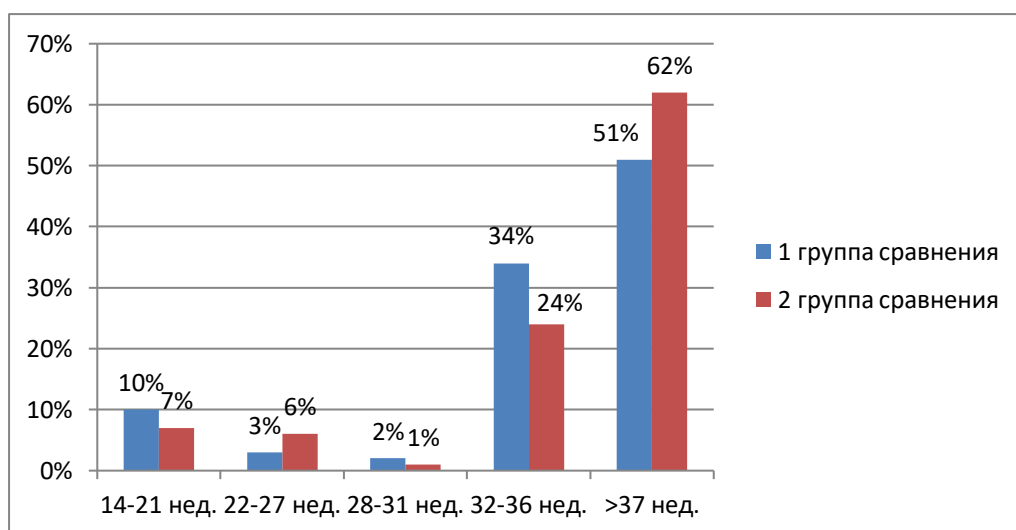


Рисунок 41 - Длительность гестации в группах сравнения после серкляжа ($P < 0,03$).

При анализе неонатальных исходов сравнивали следующие показатели: оценка новорожденного по шкале Апгар, массу новорожденного и частоту госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии.

Баллы по шкале Апгар для новорожденных были выше у пациенток 2 группы, по сравнению с новорожденными у пациенток 1 группы. Результаты оценки новорожденного по шкале Апгар представлены на рисунке 42.

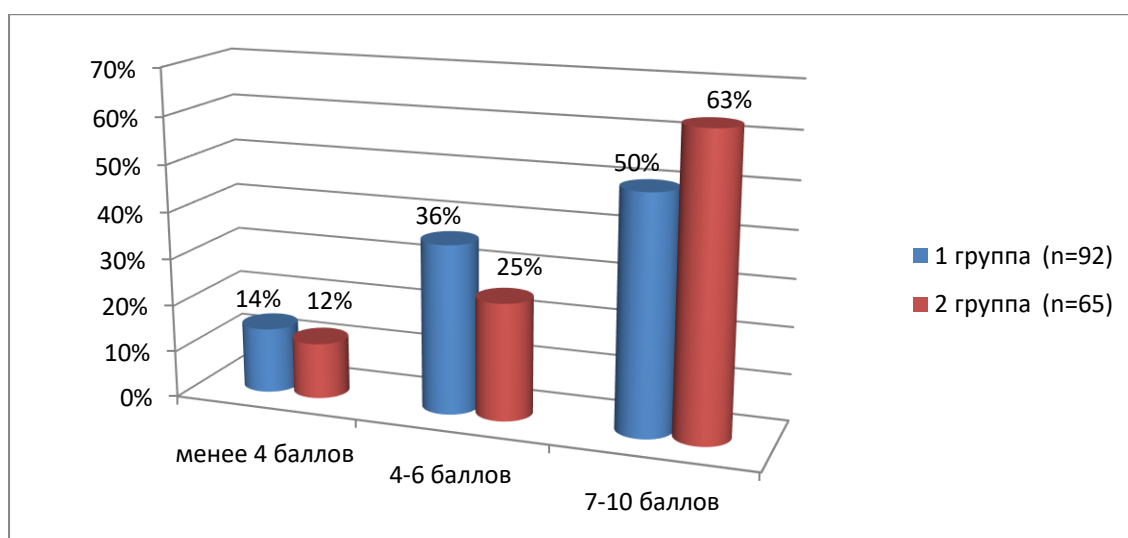


Рисунок 42 - Оценка новорожденных по шкале Апгар.

Средняя масса новорожденных в 1 группе составила 2800 ± 1200 грамм, во 2 группе - 2950 ± 1150 грамм. При этом новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела было больше в 1 группе новорожденных. В 1 группе новорожденных эти показатели составили 14 (15%) случаев, во второй группе – 6 (10%) случаев. Данные представлены на рисунке 43.

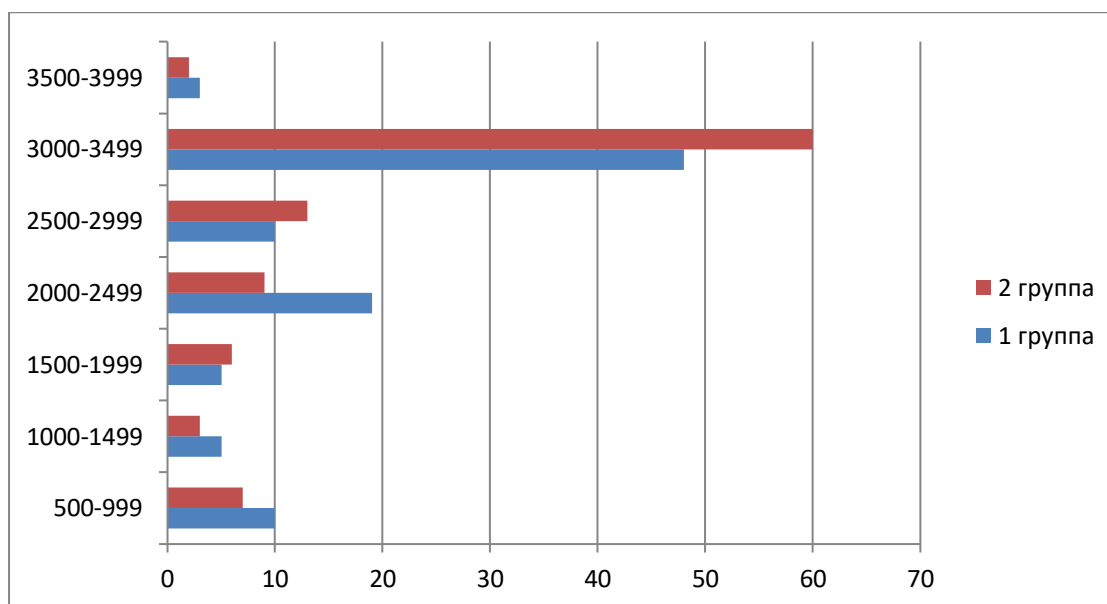


Рисунок 43 - Распределение новорожденных по массе тела при рождении (грамм).

Частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) у пациенток 1 группы составила 48 случаев (52%), у пациенток 2 группы 28 случаев (43%). Основными показаниями к госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии были глубокая недоношенность, низкая масса тела, респираторный дистресс синдром.

Анализ наличия осложнений во время наложения шва и в послеоперационном периоде также показал значимые различия в группах сравнения. У одной из пациенток 1 группы во время преждевременных родов на сроке 24 недели и при позднем ее обращении в стационар произошел разрыв шейки матки, что представлено на рисунке 44.

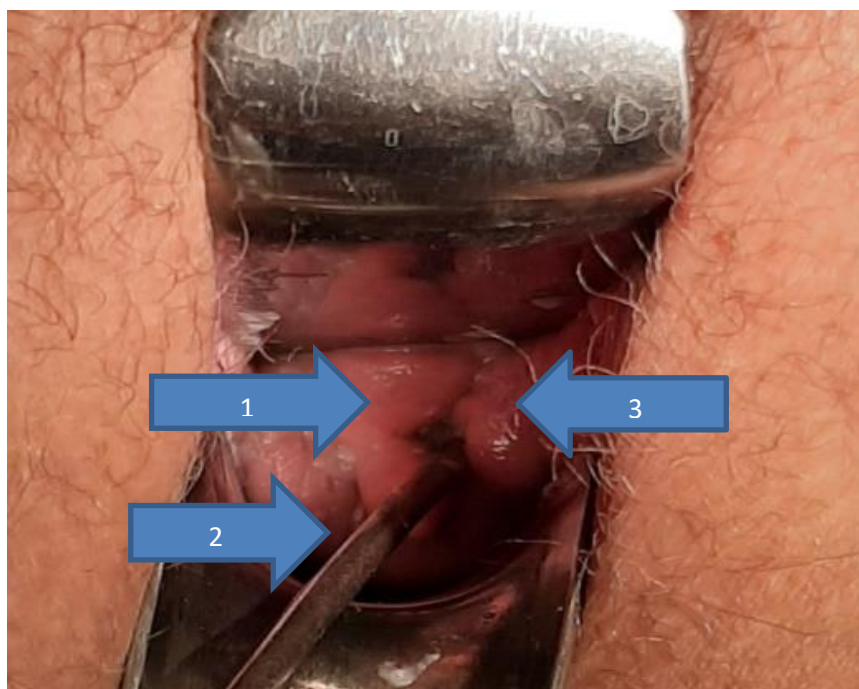


Рисунок 44 - Шейка матки после ее разрыва при преждевременных родах с серкляжем. 1 - сохраненный участок шейки матки; 2 - маточный зонд, введенный в цервикальный канал шейки матки; 3 - слизистая влагалища.

Прорезывание (смещение) шва произошло у 8-ми пациенток 1 группы (8,7%), что потребовало повторной хирургической коррекции в виде серкляжа. Другие осложнения серкляжа, такие как хориоамнионит, формирование шеечно-влагалищного свища не были обнаружены в группах сравнения.

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что преждевременные роды после серкляжа с использованием плетеной ленты (5мм) происходили достоверно значимо реже, по сравнению с серкляжем, выполненным плетеной шелковой нитью (4 мм) ($P < 0,03$). Преждевременные роды произошли у 25 пациенток со швом, выполненным плетеной лентой (38%) и у 45 пациенток с плетеной шелковой нитью (49%). Этот факт говорит о меньшем риске потери беременности при использовании плетеной ленты в качестве шовного материала. Такой показатель неонатальных исходов как частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) была выше у пациенток 1 группы, что было связано с глубокой недоношенностью, низкой массой тела,

респираторного дистресс синдрома при рождении. Осложнения после серкляжа, такие как прорезывание швов и разрыв шейки матки в нашем исследовании встречались только в группе женщин, прооперированных с применением плетеной шелковой нити и не наблюдались в группе с плетеной лентой. Преимущества использования ленты по сравнению с плетеной нитью относительно послеоперационных осложнений может состоять в том, что она лучше распределяет натяжение в ткани.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерес многих исследований к истмико–цервикальной недостаточности (ИЦН) обусловлен ростом частоты потерь беременности во втором триместре, связанных с данной патологией. Остаются не до конца решенными вопросы о диагностических критериях выявления ИЦН вне беременности [23,26,44,66] и, несмотря на более полувека применения и усовершенствования методов лечения ИЦН во время беременности, встречаются случаи, когда они становятся повторно неэффективными, а патогенез в таких случаях изучен недостаточно.

Настоящее исследование было посвящено изучению методов хирургической коррекции ИЦН для улучшения исхода беременности у пациенток с невынашиванием беременности и неэффективным серкляжем в анамнезе. С этой целью было проведено обследование и хирургическое лечение шейки матки методом Lash у 36 пациенток вне беременности (1 группа) и хирургическое лечение в виде серкляжа с использованием различного шовного материала у 157 пациенток во время беременности (2 группа).

В ходе проведения исследования встал вопрос о целесообразности выделить отдельную форму ИЦН, которая сложна для диагностики у пациенток, как во время, так и вне беременности, но обуславливает неэффективность предложенных методов лечения, приводя к невынашиванию беременности.

При анализе общих характеристик пациенток выявлено, что все пациентки находились в возрасте от 18 до 45 лет, а средний возраст пациенток в данном исследовании составил 33 ± 2 года. Невынашивание беременности в анамнезе в обеих группах встречалось более чем в половине случаев всех беременностей и было связано с неэффективностью серкляжа, при подтвержденной ИЦН. Также выявлена высокая частота осложнений после серкляжа, таких как прорезывание швов и преждевременный разрыв плодных оболочек. Это является фактором

риска развития ИЦН при последующей беременности [17,76,90,149]. По данным других исследований, хотя бы один выкидыш в анамнезе увеличивает риск развития ИЦН во время беременности в 1,7 раз [75]. Помимо высокой частоты прерывания беременности у самих пациенток (18% преждевременных родов и 62 % выкидышей), выявлена семейная отягощенность по ИЦН - наличие у 25 % ближайших родственниц (мама, сестра) такой же патологии во время беременности.

Наиболее значимыми факторами риска по развитию ИЦН у обследуемых пациенток были травмирующие шейку матки факторы в анамнезе, такие как гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, ДЭК, разрыв шейки матки в родах [24,85,93,100]. По данным литературы, травма шейки матки происходит чаще уже во время первых родов [12,40]. Ожирение как фактор риска встречалось у 15-16 % обследуемых женщин, что также могло повлиять на течение беременностей. [19,109,132].

По данным проведенных исследований, одной из причин несостоятельности шейки матки может быть дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [52,84,93,135]. У 58,3 % пациенток 1 группы и у 36,9 % пациенток 2 группы нами выявлены не менее 4-х признаков ДСТ. Наиболее частыми из них являются астенический тип конституции (дефицит массы тела с ИМТ менее 15 у 31% пациентки), миопия (18%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (24%), гипермобильность суставов (13%).

Наиболее частой жалобой при опросе пациенток были рецидивирующие патологические обильные выделения из половых путей, которые имелись у 75 % исследуемых женщин. В структуре гинекологических заболеваний ВЗОМТ встречались у каждой у каждой второй пациентки первой группы и каждой четвертой пациентки второй группы. В предыдущих исследованиях, авторы указывают на роль несостоятельности шейки матки в развитии воспаления органов малого таза при [6,13,14,35,41,57,83]. При исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала, у большинства пациенток выявлены

патологические изменения микробиоценоза влагалища, что потребовало проведения им лечения.

Все выше перечисленные данные анамнеза свидетельствовали о возможном повторном развитии ИЦН во время последующей беременности, которую планировали пациентки, что диктовало необходимость пересмотреть методы диагностики, лечения и обеспечить адекватную прегравидарную подготовку для них.

Особый интерес представляют данные визуального осмотра шейки матки и бимануального исследования. При осмотре с помощью влагалищных зеркал у всех пациенток было выявлено зияние цервикального канала шейки матки, однако не визуализировались старые разрывы шейки матки. При последующем бимануальном исследовании наружный зев шейки матки пропускал кончик пальца исследующего, либо палец проходил до внутреннего зева. У всех пациенток при этом выявлялось выраженное локальное истончение стенки шейки матки различной локализации, но чаще - по передней и боковым стенкам шейки матки в средней ее трети. Диаметр данного измененного участка составлял 10-15 мм. В литературных источниках мы не выявили описания данной патологии. Также необходимо подчеркнуть, что, несмотря на наличие ИЦН в анамнезе, пациентки не знали об имеющихся структурных изменениях шейки матки. Ни одной женщине ранее об имеющейся патологии врачами не сообщалось. Это указывает на низкую мотивированность врачей акушеров – гинекологов амбулаторно – поликлинического звена на поиск анатомических дефектов шейки матки вне беременности при бимануальном исследовании.

Таким образом, в ходе клинического обследования пациенток, наиболее значимыми критериями для диагностики ИЦН являлись потери беременности в анамнезе на сроке от 14 до 27 недель, сопровождающиеся укорочением шейки матки и неэффективным серкляжем. Наиболее значимыми факторами риска для развития ИЦН были травматические методы лечения и обследования шейки матки в анамнезе, признаки ДСТ, наследственная отягощенность по ИЦН.

Одним из наиболее простых методов обследования для поиска анатомических изменений шейки матки являлось бимануальное исследование, с помощью которого у 36 (19%) пациенток нам удалось выявить локальное изменение шейки матки в виде «истончения».

В настоящее время отмечается повышение значения ультразвукового исследования в выявлении ИЦН вне беременности [28,31,34,51,70]. Мы выполняли ультразвуковое исследование шейки матки пациенткам до и после хирургической коррекции. Нами не было выявлено достоверных различий при оценке формы, длины и ширины шейки матки. Было замечено, что у пациенток до оперативного лечения М-эхо цервикального канала превышало 5 мм и в 1 фазу менструального цикла визуализировалось расширение цервикального канала. Эти данные могут свидетельствовать о недостаточной запирающей способности шейки матки.

У 25 (69%) пациенток до операции и у 7 (19%) после операции были выявлены другие изменения в эндоцервиксе и в строме шейки матки, в виде УЗ-признаков хронического воспалительного процесса. Неравномерная толщина эндоцервикса и неоднородная его структура визуализировалась чаще всего в области нижней и средней трети шейки матки. Одной из причин неоднородности структуры было наличие гиперэхогенных включений диаметром до 1-2 мм, дающих слабую акустическую тень, что характеризовало их как кальцинаты. Практически у всех пациенток визуализировались округлые образования с четким ровным контуром и анэхогенным однородным содержимым, без пристеночных включений диаметром от 0,4 мм до 13 мм (кисты в эндоцервиксе). Реже определялись гиперэхогенные включения малых размеров с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа.

У всех обследуемых пациенток в средней трети боковых стенок или на передней стенке шейки матки визуализировался локальный измененный участок повышенной эхогенности. Его расположение совпадало с локализацией участка в виде «истончения», выявленного при бимануальном осмотре пациенток. По данным литературы, гиперэхогенные участки соответствуют

соединительнотканым компонентам, встречающимся при рубцовой деформации [8,22,40,51], но в данных случаях при визуальном осмотре шейки матки таковой выявлено не было. Помимо повышенной эхогенности, данный участок на УЗИ имел неоднородную структуру из-за гипоэхогенных мелких включений. Чаще всего был представлен овальной или неправильной формой с ровными четкими контурами. Диаметр его варьировал от 5 мм до 15 мм. Данный измененный участок не имел ободка по контуру, извитости хода сосудов. Такая эхо-картина отличала его от участков патологии шейки матки (дисплазии или рака шейки матки). При дисплазии имеется ободок, а при раке чаще структура участка гипоэхогенная (75%), гиперэхогенная (5%), изоэхогенная (20%) и волнистый контур или нечеткий контур [8,95,160].

При проведении доплерометрии сосудов шейки матки мы исследовали скорость кровотока в нисходящих ветвях маточных артерий (НМА) (правой и левой) и сосудах стромы шейки матки до и после оперативного лечения. До оперативного лечения индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение в нисходящих маточных артериях и артериях стромы был на нижней границе нормы. Однако, они не оказались ниже показателей кровотока после оперативного лечения. Это означает, что сосудистое сопротивление было ниже, а объем кровотока повышен. Такая картина характерна для повышенной васкуляризации тканей, что в данном случае могло быть направлено на улучшение трофики измененных участков шейки матки. Ангиогенез в соединительной ткани подтвердился при последующем гистологическом исследовании данного участка шейки матки.

Нами также замечено, что показатели RI и S/D правой и левой маточной артерии были ниже на той стороне, где визуализировался локально-измененный участок шейки матки.

Таким образом, пациентки с ИЦН и имеющие при бимануальном исследовании измененный участок шейки матки в виде «истончения», имели один постоянный УЗ-признак и 2 и более дополнительных признаков локальной формы ИЦН.

Основной УЗ-признак (выявлен у всех обследуемых пациенток):

- наличие в строме шейки матки участка повышенной эхогенности, неоднородной структуры, овальной или неправильной формы, с ровными четкими контурами, диаметром от 5 до 15 мм.

Дополнительные УЗ-признаки:

- расширение ц/канала в 1 фазу менструального цикла;
- увеличение М-эхо эндоцервикса более 5 мм;
- признаки эндоцервицита (кальцинаты, кисты, неоднородность структуры);
- нижние границы нормы показателей индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в нисходящих маточных артериях и артериях стромы шейки матки;
- снижение показателей RI и S/D правой или левой нисходящей маточной артерии на стороне локально-измененного участка шейки матки.

Таким образом, ультразвуковое исследование шейки матки и доплерометрии наряду с анамнестическими данными, бимануальным исследованием, позволили выявить диагностические УЗ-критерии локальной формы ИЦН.

Оценка эффективности хирургической коррекции ИЦН методом Lash проводилась у 36 пациенток. До выполнения хирургического лечения шейки матки вне беременности и с целью выявления нарушения микробиоценоза и инфекции во влагалище и шейке матки, было проведено бактериологическое, молекулярно-биологическое исследование и РН-метрия. В результате чего у 47% была выявлена условно-патогенная флора в титре более 10^4 КОЕ/мл, снижение количества перекиси продуцирующих лактобактерий и повышение РН в щелочную сторону. В связи с чем, пациенткам проводилось соответствующее предоперационное противовоспалительное лечение и контрольное взятие мазков.

Оценивая эффективность хирургической коррекции шейки матки мы получили следующие результаты: до оперативного лечения среднее количество беременностей у пациенток составило $4,17 \pm 0,18$ и из 150 беременностей, срочными родами закончились лишь 18 (12%), то есть процент неудачно

завершившихся беременностей составил - 88%. После оперативного лечения у 36 пациенток наступила и завершилась беременность, из них срочных родов было 35 (97,2 %) и одни роды (2,8%) завершились на 36-37 неделе по акушерским показаниям, но исход беременности для матери и для плода также был благоприятным. Результаты оказались достоверно значимыми ($p < 0,001$). Стоит отметить, что после пластики шейки матки все женщины были родоразрешены путем операции кесарево сечения.

Мы провели гистологическое исследование резецированных участков шейки матки, полученных в ходе оперативного лечения 36 пациенток с ИЦН и оценили ее морфофункциональные особенности. В препаратах определялись структурные изменения коллагеновых волокон, проявляющиеся в виде разволокнения их пучков. Они приобрели выраженный ветвистый ход, часть из них разрушилась путем фрагментации. Разрыхленный участок пучков коллагеновых волокон окрашивался слабо. В таких участках плотной неоформленной соединительной ткани было мало фиброцитов, некоторые из них в стадии апоптоза и некроза. Можно предположить, что поврежденные структуры выделяли биологически активные вещества, поддерживающие хронический воспалительный процесс. Медиаторы воспаления или химические факторы (гуморальные и клеточные) обеспечивали последующие этапы воспалительного процесса, что было отражено на снимках микропрепаратов. Визуализировалось изменение микроциркуляторного русла, представленное в виде артериальной и венозной гиперемии. В результате повышения давления в микрососудах увеличивается проницаемость стенок капилляров, особенно венул и усиленная экссудация жидкой части крови, что визуализировалось как отек тканей. Поскольку в расширенных кровеносных сосудах замедлялся кровоток, лейкоциты прикреплялись к эндотелиоцитам и мигрировали через межклеточные щели и базальную мембрану в окружающую соединительную ткань, где располагались диффузно или образовывали скопления лимфоидных клеток различного калибра.

Следовательно, в гистологических препаратах наблюдалась картина хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке шейки матки, в

мышечном ее слое, несмотря на тщательную предоперационную подготовку, а также деструктивные изменения соединительной ткани шейки матки, что вероятно приводило к нарушению запирающей функции шейки матки у обследуемых пациенток.

Данные гистологического исследования, наряду с вышеперечисленными методами диагностики, позволили выявить новую локально-деструктивную форму истмико-цервикальной недостаточности, что требует обязательного хирургического восстановления ее структуры вне беременности.

У 157 пациенток во время беременности мы изучали эффективность серкляжа при ИЦН в зависимости от использования шовного материала. Они были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 92 пациентки, которым серкляж был выполнен плетеной шелковой нитью (4 мм), во вторую группу вошли 65 пациенток с серкляжем выполненным плетеной лентой (5 мм).

При оценке результатов исследования, мы получили следующие результаты: выкидыш и преждевременные роды у пациенток 1 группы составили 45 случаев (49%) , у пациенток 2 группы 25 случаев (38%), что являлось достоверно значимым результатом ($P < 0,03$). При анализе неонатальных исходов получены следующие результаты: баллы по шкале Апгар для новорожденных были выше у пациенток 2 группы, по сравнению с новорожденными у пациенток 1 группы. Средняя масса новорожденных в 1 группе составила 2800 ± 1200 грамм, во 2 группе - 2950 ± 1150 грамм. При этом новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела было больше в 1 группе новорожденных. В 1 группе новорожденных эти показатели составили 14 (15%) случаев, во второй группе – 6 (10%) случаев. Частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) у пациенток 1 группы и составила 48 случаев (52%), у пациенток 2 группы 28 случаев (43%). Основными показаниями к госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии были глубокая недоношенность, низкая масса тела, респираторный дистресс синдром. Анализ наличия осложнений во время наложения шва и в послеоперационном периоде также показал значимые различия в группах сравнения. У одной из пациенток 1

группы во время преждевременных родов на сроке 24 недели и при позднем ее обращении в стационар произошел разрыв шейки матки. Прорезывание (смещение) шва произошло у 8-ми пациенток 1 группы (8,7 %), что потребовало повторной хирургической коррекции в виде серкляжа. Другие осложнения серкляжа, такие как хориоамнионит, формирование шеечно-влагалищного свища не были обнаружены в группах сравнения.

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что преждевременные роды после серкляжа с использованием плетеной ленты (5мм) происходили достоверно значимо реже, по сравнению с серкляжем, выполненным плетеной шелковой нитью (4 мм) ($P < 0,03$). Помимо благоприятного исхода беременности по срокам родов, у пациенток с серкляжем, выполненным лентой были лучше показатели неонатальных исходов и не было выявлено осложнений во время и после проведения серкляжа. Преимущества использования ленты по сравнению с плетеной нитью относительно послеоперационных осложнений может состоять в том, что она лучше распределяет натяжение в ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы истмико-цервикальной недостаточности сохраняется высокой в акушерстве и гинекологии. Учитывая функциональные особенности шейки матки, ее влияние на исход беременности неоспоримо велико.

В нашем исследовании выявлена новая локально-деструктивная форма ИЦН.

При анализе анамнестических данных пациенток замечено, что наиболее значимыми факторами риска являются методы обследования и лечения шейки матки, выполнение которых требует расширение цервикального канала. Также стоит учитывать наличие в анамнезе потерь беременности на сроке 14-27 недель, сопровождающихся укорочением шейки матки и неэффективным серкляжем; высокой частоты осложнений серкляжа, таких как прорезывание швов и преждевременный разрыв плодных оболочек. У 25 % ближайших родственниц пациенток была выявлена семейная отягощенность по ИЦН, что также можно отнести к фактору риска. Более чем у половины пациенток имелись признаки дисплазии соединительной ткани.

На 1 этапе диагностики визуальный осмотр шейки матки и бимануальное исследование позволяют выявить локальное истончение шейки матки, чаще всего расположенное на передней или боковых стенках в средней трети шейки матки. Диаметр измененного участка варьирует от 0,5 до 1,5 см.

С помощью ультразвукового исследование выявлены один основной и 5 дополнительных признаков для диагностики локально-деструктивной формы ИЦН. К основному УЗ-признаку относится наличие в строме шейки матки участка повышенной эхогенности, неоднородной структуры, овальной или неправильной формы, с ровными четкими контурами, диаметром от 5 до 15 мм. Дополнительные УЗ-признаки: расширение ц/канала в 1 фазу менструального

цикла; увеличение М-эхо эндоцервикса более 5 мм; признаки эндоцервицита (кальцинаты, кисты, неоднородность структуры); нижние границы нормы показателей индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в нисходящих маточных артериях и артериях стромы шейки матки; снижение показателей RI и S/D правой или левой нисходящей маточной артерии на стороне локально-измененного участка шейки матки. У пациенток с локально-деструктивной формой ИЦН присутствовали один основной и 2 и более дополнительных УЗ-признака.

Наличие у пациенток признаков локально-деструктивной формы ИЦН и неэффективность лечения методом серкляжа, диктует необходимость хирургического лечения шейки матки вне беременности.

Перед проведением оперативного лечения необходимо выявление нарушений микробиоценоза влагалища, шейки матки и лечение с последующим контрольным взятием мазков.

Хирургическая коррекция шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе позволяет улучшить исход беременности с 12% до 97,2%, уменьшить частоту преждевременных родов с 18% до 2,7% и исключить потери беременности с 14 по 21 неделю по сравнению с данными перед лечением (количество выкидышей в анамнезе 62%).

При гистологическом исследовании резецированных участков шейки матки, полученных в ходе оперативного лечения, выявлены структурные изменения коллагеновых волокон, проявляющиеся в виде разволокнения их пучков и признаков деструкции. Наблюдалась картина хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке шейки матки, в мышечном ее слое, несмотря на тщательную предоперационную подготовку. Данные гистологического исследования, наряду с вышеперечисленными методами диагностики, позволили выявить новую локально-деструктивную форму истмико-цервикальной недостаточности.

Имеющиеся гистологические признаки указывают на нарушение важной запирающей функции шейки матки у обследуемых пациенток, что также

подтверждает необходимость обязательного хирургического восстановления ее структуры вне беременности.

Эффективность серкляжа во время беременности зависит от используемого шовного материала. Преждевременные роды после серкляжа с использованием плетеной ленты (5мм) в нашем исследовании происходили достоверно значимо реже, по сравнению с серкляжем, выполненным плетеной шелковой нитью (4 мм) ($P < 0,03$). Помимо этого, были лучше показатели неонатальных исходов и не было выявлено осложнений во время и после проведения серкляжа. Преимущества использования ленты по сравнению с плетеной нитью относительно послеоперационных осложнений может состоять в том, что она лучше распределяет натяжение в ткани.

ВЫВОДЫ

1. Морфофункциональные особенности шейки матки при локально-деструктивной форме истмико-цервикальной недостаточности характеризуются хроническим воспалительным процессом, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, и деструктивно-дегенеративными изменениями тканевых структур шейки матки с разволокнением пучков коллагеновых волокон, что приводит к нарушению запирающей функции шейки матки и требует хирургического восстановления ее структуры при данной форме ИЦН.

2. Для диагностики локально-деструктивной формы ИЦН вне беременности необходимо проведение комплекса методов диагностики шейки матки. На 1 этапе при бимануальном исследовании выявляется участок шейки матки в виде истончения диаметром от 5 до 15 мм. На 2 этапе при ультразвуковом исследовании и доплерометрии выявляются один основной и 2 и более дополнительных УЗ-признака данной формы ИЦН.

Основной УЗ-признак:

- наличие в строме шейки матки участка повышенной эхогенности, неоднородной структуры, овальной или неправильной формы, с ровными четкими контурами, диаметром от 5 до 15 мм.

Дополнительные УЗ-признаки:

- расширение ц/канала в 1 фазу менструального цикла;
- увеличение М-эхо эндоцервикса более 5 мм;
- признаки эндоцервицита (кальцинаты, кисты, неоднородность структуры);
- нижние границы нормы показателей индекса резистентности (RI) и систоло-диастолического соотношения (S/D) в нисходящих маточных артериях и артериях стромы шейки матки;

- снижение показателей RI и S/D правой или левой нисходящей маточной артерии на стороне локально-измененного участка шейки матки.

3. До оперативного лечения шейки матки по методу Lash среднее количество беременностей у пациенток составило $4,17 \pm 0,18$. Из 150 беременностей срочными родами закончились лишь 18 (12%), то есть процент неудачно завершившихся беременностей составил - 88%. После оперативного лечения у этих пациенток наступила и завершилась беременность, из них срочных родов было 35 (97,2 %) и одни роды (2,8%) завершились на 36-37 неделе по акушерским показаниям. Результаты оказались статистически значимыми ($P < 0,001$).

Таким образом, хирургическая коррекция шейки матки методом Lash на прегравидарном этапе является эффективным методом лечения и улучшает исход беременности у пациенток с локально-деструктивной формой ИЦН и неэффективным серкляжем при предыдущих беременностях.

3. Применение в качестве шовного материала плетеной ленты (5 мм), вместо плетеной шелковой нити (4 мм) повышает эффективность серкляжа при ИЦН, что сопровождается уменьшением количества преждевременных родов, а также осложнений данной операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.С целью поиска диагностических критериев локально-деструктивной формы ИЦН, особенно у пациенток с ИЦН и неэффективным серкляжем в анамнезе, необходимо выполнить комплекс диагностических мероприятий по предложенному алгоритму (Рисунок 45):

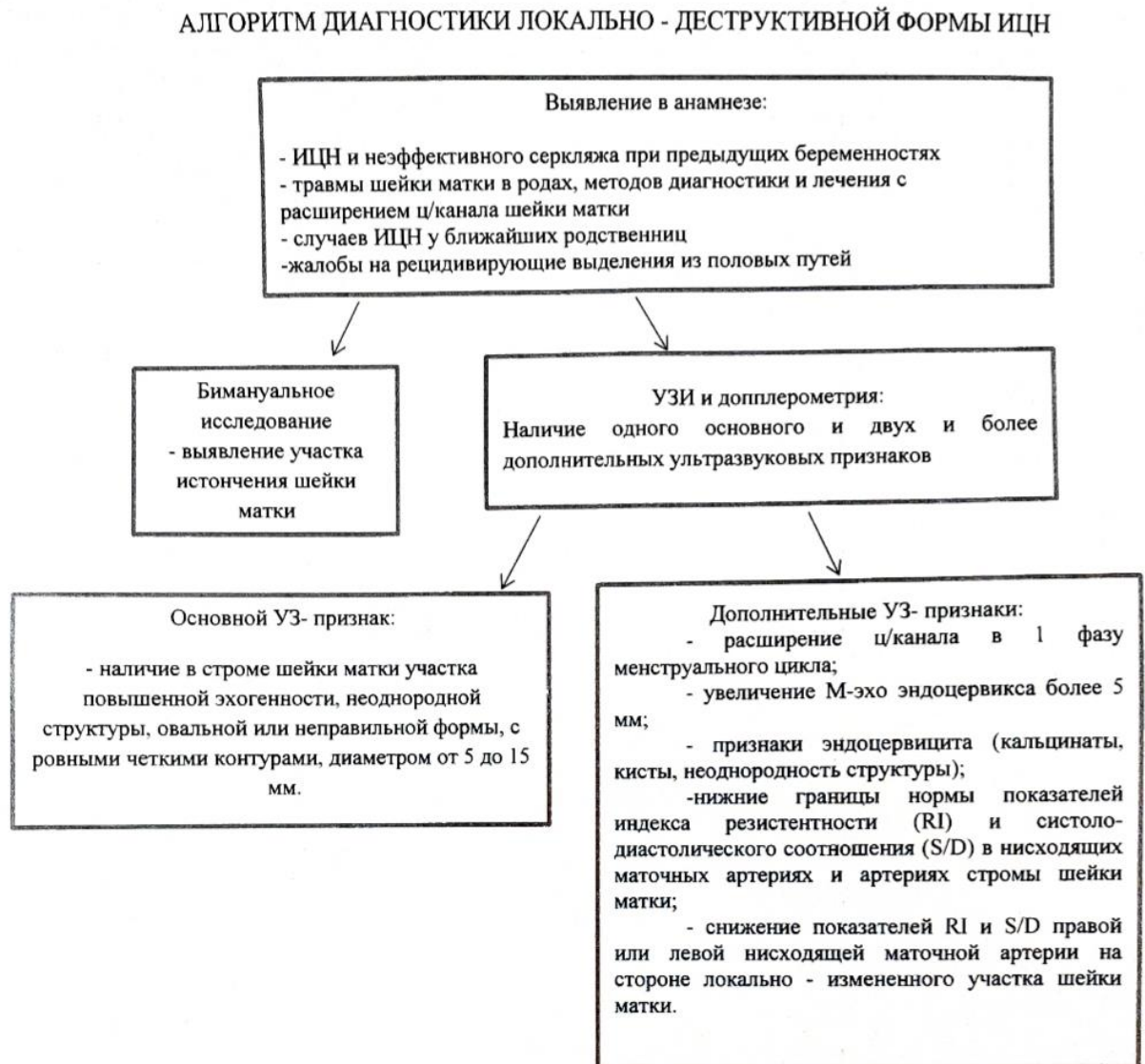


Рисунок 45 – Алгоритм диагностики локально-деструктивной формы ИЦН.

2. Пациенткам с выявленной локально-деструктивной формой ИЦН и планирующим беременность на прегравидарном этапе необходимо провести хирургическую коррекцию шейки матки методом Lash.

3. При наличии признаков истмико-цервикальной недостаточности во время беременности и показаний для выполнения профилактического серкляжа на шейку матки целесообразно использовать в качестве шовного материала плетеную ленту (5мм) вместо плетеной шелковой нити (4мм).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЦН	Истмико-цервикальная недостаточность
RI	Индекс резистентности
S/D	Систола-диастолическое соотношение
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ИМТ	Индекс массы тела
ДСТ	Дисплазия соединительной ткани
к/с	Кесарево сечение
РДВ	Раздельное диагностическое выскабливание
ДЭК	Диатеромоэлектроконизация
ПРПО	Преждевременный разрыв плодных оболочек
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПШМ	Пластика шейки матки
ЭЦМ	Экстрацеллюлярный матрикс
ПР	Преждевременные роды
НМА	Нисходящая ветвь маточной артерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки. Некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы) / Ф.Ф. Бадретдинова, Н.Н. Глебова, Л.А. Короткова [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 5. – С. 23-31.
2. Акушерско-гинекологическая и экстрагенитальная патология как факторы, способствующие возникновению ИЦН / Е.П. Гисина, К.В. Подгурская, В.С. Кришталь, М.В. Косинец // Молодой ученый. — 2016. — № 6. — С. 273-275.
3. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с.
4. Алехина, А.Г. Истмико-цервикальная недостаточность как причина преждевременных родов (обзор литературы) / А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович, Ю.А. Петров // Валеология. – 2018. – № 2. – С. 44-48.
5. Анатомические аспекты течения и исхода беременности у женщин при истмико-цервикальной недостаточности / О.И. Лосева, Е.Н. Комиссарова, Н.Р. Карелина [и др.] // Врач-аспирант. – 2018. – Т. 90, № 5. – С. 32-38.
6. Аномальная вагинальная микрофлора как фактор риска репродуктивных потерь: методическое пособие / Т.И. Прохорович, В.А. Резник, А.Н. Тайц [и др.]. – СПб., 2021. – 20 с.
7. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов / Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, Л.А. Романова [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 97-101.
8. Богданов, А.В. Медицинская визуализация органов малого таза на примере рака шейки матки и рака предстательной железы (Обзор литературы) / А.В. Богданов, С.А. Анкудинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 10. – С. 96-100.

9. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова, Н.А. Шешукова, И.М. Боровков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 2. – С. 64-69.
10. Врожденный иммунитет при истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями / В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, И.И. Долгушин, К.В. Никушкина // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 29-38.
11. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 338-357.
12. Гончарова, М.А. Невынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности / М.А. Гончарова, Р.С. Ципинов, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 150.
13. Долгушина, В.Ф. Истмико-цервикальная недостаточность и генитальная инфекция / В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, Е.Д. Графова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 77-87.
14. Долгушина, В.Ф. Клинико-лабораторные и иммунологические критерии прогноза преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности / В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 2 (22). – С. 13-21.
15. Жук, Е.Г. Современные представления о диагностических возможностях методов лучевой визуализации рака шейки матки / Е.Г. Жук // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 1 (53). – С. 61-71.
16. Истмико-цервикальная недостаточность. Хирургические и консервативные методы коррекции : учебно-методическое пособие / Н.Н. Рухляда, С.Н. Гайдуков, К.Г. Томаева [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб., 2020. – 44 с.
17. Истмико-цервикальная недостаточность: Клинические рекомендации (протокол лечения): письмо Минздрава России от 28.12.2018 г. № 15-4/10/2-7991. – М.: Минздрав России, 2018. – 43 с.

18. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия / Ю.Э. Доброхотова, А.В. Степанян, В.Б. Шустова, Г.Б. Дикке // Фарматека. – 2015. – № 3 (296). – С. 38-43.
19. Исходы беременности женщин разных типов телосложения при истмико-цервикальной недостаточности / О.И. Лосева, Е.Н. Комиссарова, Н.Р. Карелина, С.Н. Гайдуков // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 4. С. 44-49.
20. Исходы беременности у женщин с коррекцией истмико-цервикальной недостаточности / М.В. Андреева, С.Г. Квеселава, А.М. Жигунова, Ю.С. Логвинова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S4. – С. 24-25.
21. Ковалёв, В.В. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / В.В. Ковалёв, Е.С. Забродина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 12 (90). – С. 77-79.
22. Консенсусное заявление РАСУДМ о протоколе ультразвукового исследования / В.В. Митьков, М.Д. Митькова, М.Н. Алехин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 1. – С. 107-111.
23. Кулавский, В.А. Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностические, лечебные и реабилитационные подходы / В.А. Кулавский, А.Л. Фролов, Е.В. Кулавский. – Уфа: Диалог, 2020. – 314 с.
24. Линченко, Н.А. Тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Н.А. Линченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (53). – С. 15-18.
25. Лосева, О. И. Современные подходы к ведению беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / О.И. Лосева, Т.И. Прохорович, С.Н. Гайдуков // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 99-102.
26. Лосева, О.И. Современные подходы к ведению беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью по данным перинатального центра ФГБОУ ВО "Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Минздрава России / О.И. Лосева, Т.А. Либова, С.Н. Гайдуков // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № S1. – С. M196-M197.

27. Методы эфферентной терапии в пролонгировании беременности при истмико-цервикальной недостаточности (два клинических наблюдения) / В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 101-106.
28. Насырова, С.Ф. О методах диагностики состояния шейки матки у больных с посттравматическими нарушениями / С.Ф. Насырова, А.М. Зиганшин, Т.Р. Вдовина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 237.
29. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему / Г.С. Богданова, З.С. Зайдиева, Д.М. Магомедханова [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 67-71.
30. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2 / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская, М.И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 37-42.
31. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А.Озерская. – М.: Видар, 2020. – 704 с.
32. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов / Ю.А. Семенов, В.Ф. Долгушина, М.Г. Москвичева, В.С. Чулков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 54-60.
33. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, Г.Б. Мальгина [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 1 (7). – С. 12-16.
34. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью / О.В. Носкова, А.В. Чурилов, В.В. Свиридова, Е.В. Литвинова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 247-250.

35. Петров, Ю.А. Истмико-цервикальная недостаточность как этиологический фактор преждевременных родов / Ю.А. Петров, И.М-Б. Оздоева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 2. – С. 26-30.
36. Петров, Ю.А. Преждевременные роды при истмико-цервикальной недостаточности / Ю.А. Петров, А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 115-119.
37. Прегравидарная хирургическая подготовка после органосохранных операций при раке шейки матки / А.А. Федоров, А.А. Попов, В.С. Вроцкая [и др.] // Онкогинекология. – 2019. – № 3 (31). – С. 31-41.
38. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № S3. – С. 56-79.
39. Репродуктивные результаты циркуляжа матки / А.А. Федоров, А.А. Попов, В.С. Вроцкая [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 43-50.
40. Рубцовая деформация шейки матки. Современный взгляд на проблему / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Е.И. Петросян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 29-36.
41. Связь дисбиоза влагалища с развитием акушерских осложнений / Н.А. Григорян, Л.И. Васильева, Е.А. Рогачева [и др.] // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2016. – № 56. – С. 339-344.
42. Сергеева, Ю.А. Рубцовая деформация шейки матки : факторы риска, отдаленные результаты пластической операции в раннем послеродовом периоде / Ю.А. Сергеева, Т.А. Густоварова, В.В. Кузьминых // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 42-46.
43. Современные подходы ведения беременности и родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / С.Н. Гайдуков, Т.А. Либова, В.А. Резник, Т.И. Прохорович // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 39-43.
44. Тетрашвили, Н.К. Ведение пациенток с одно-и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе / Н.К. Тетрашвили, А.А.

Агаджанова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 2 (20). – С. 52-57.

45. Тетруашвили, Н.К. Ведение пациенток с пролабированием плодного пузыря при истмико-цервикальной недостаточности / Н.К. Тетруашвили, А.К. Милушева, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 4 (18). – С. 37-40.

46. Тетруашвили, Н.К. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 68-72.

47. Тетруашвили, Н.К. Привычный выкидыш / Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 4 (18). – С. 70-87.

48. Тетруашвили, Н.К. Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 11-13. – DOI 10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13.

49. Течение и исход беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных возрастных групп / О.И. Лосева, С.Н. Гайдуков, Е.Н. Комиссарова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 6 (343). – С. 34-37.

50. Тюрин, А.В. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.М. Муратова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 501-505.

51. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки вне и во время беременности / Л.И. Титченко, Н.В. Зароченцева, О.Ф. Серова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 69-75.

52. Фролов, А.Л. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности / А.Л. Фролов, В.А. Кулавский, М.В. Никифорова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014.–№ 3 (58). – С. 54-56.

53. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности С.В. Борисюк, А.А. Симонов, Н.Е. Федорова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. 3, № 2 (10). – С. 67-70.
54. Хирургические методики предотвращения и коррекции невынашивания беременности / А.А. Попов, А.А. Федоров, В.С. Вроцкая [и др.] // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – С. 80-83.
55. Ходжаева, З.С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, К.А. Горина // Медицинский оппонент. – 2018. – № 2. – С. 70-76.
56. Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, Е.С. Алиханова, Ю.А. Семёнов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 61-67.
57. Цервиковагинальные инфекции у женщин со спонтанными сверхранними преждевременными родами / В.Ф. Долгушина, М.В. Асташкина, Ю.А. Семенов, И.В. Курносенко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 2 (44). – С. 41-45.
58. Циркляж матки после операций на шейке матки: репродуктивные исходы / А.А. Попов, А.А. Федоров, В.С. Вроцкая [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 27-31.
59. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth / R.E. Bohîlțea, O. Munteanu, N. Turcan [et al.] // J. Med. Life. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 342-347.
60. A new quantification system for assessing the degree of acute cervical insufficiency based on physical and sonographic examination / J.Y. Park, K.J. Oh, S. Lee [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2021. – № 256. – P. 372-378. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.039.
61. A systematic evaluation of collagen cross-links in the human cervix / N.M. Zork, K.M. Myers, K. Yoshida [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 212, № 3. – P. 321.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.036.

62. Ades, A. Laparoscopic transabdominal cerclage: Outcomes of 121 pregnancies / A. Ades, S. Parghi, M. Aref-Adib // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 58, № 6. – P. 606-611. doi: 10.1111/ajo.12774.
63. Alfirevic, Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy / Z. Alfirevic, T. Stampalija, N. Medley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 6, № 6. – CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3.
64. Başbuğ, A. A comparison of emergency and therapeutic modified Shirodkar cerclage: an analysis of 38 consecutive cases / A. Başbuğ, O. Doğan // *Turk J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 1-6. doi: 10.4274/tjod.galenos.2018.33410.
65. Battarbee, A.N. Suture thickness and transvaginal cervical cerclage outcomes / A.N. Battarbee, A. Pfister, T.A. Manuck // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2019. – Vol. 1, № 4. – P. 100056. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.100056.
66. Biggio Jr., J.R. Current Approaches to Risk Assessment and Prevention of Preterm Birth-A Continuing Public Health Crisis / J.R. Biggio Jr. // *Ochsner J.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 426-433. doi: 10.31486/toj.20.0005.
67. Canadian Perinatal Network and Canadian Neonatal Network Collaborative Groups. Fetal, infant and maternal outcomes among women with prolapsed membranes admitted before 29 weeks gestation / J.E. Robertson, S. Lisonkova, T. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168285. doi: 10.1371/journal.pone.0168285.
68. Cerclage cervico-isthmique par voie abdominale : 13 cas au CHU de Rouen / M. Auber, L. Hamou, H. Roman [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2012. – Vol. 40, № 12. – P. 741-5. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.07.036.
69. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis / V. Berghella, T.J. Rafael, J.M. Szychowski [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 663-671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847.
70. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials using individual patient-level data / V. Berghella, A. Ciardulli, O.A. Rust [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 569-577. doi: 10.1002/uog.17457.

71. Cervical cerclage – history and contemporary use / P. Černohorská, H. Vitásková, Z. Kokrdová [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2019. – Vol. 84, № 1. – P. 55-60.

72. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency / S.P. Monsanto, S. Daher, E. Ono [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 4. – P. 455.e1-455.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.024.

73. Cervical cerclage: one stitch or two? / J.M. Park, M.G. Tuuli, M. Wong [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 29, № 6. – P. 477-81. doi: 10.1055/s-0032-1304831.

74. Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations / M. Chifan, M. Tîrnovanu, M. Grigore, C. Zanoschi // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – Vol. 116, № 4. – P. 1063-8.

75. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies / Y. Han, M. Li, H. Ma, H. Yang // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. 648-655. doi: 10.1515/jpm-2020-0255.

76. Cervical lacerations in planned versus labor cerclage removal: a systematic review / G. Simonazzi, A. Curti, M. Bisulli [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – № 193. – P. 19-22. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.032.

77. 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 Syst. Rev.* – 2020. – № 9. – CD012871. doi: 10.1002/14651858.CD012871.

78. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery / E. Hernandez-Andrade, R. Romero, S.J. Korzeniewski [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 159-69. doi: 10.1515/jpm-2013-0277.

79. Comparison of two cervical cerclages for the prevention of preterm birth and neonatal complications / C.H. Wong, C.P. Chen, K.G. Wang [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 551-555. doi: 10.1080/14767058.2016.1177818.
80. Compartmentalized profiling of amniotic fluid cytokines in women with preterm labor / G. Bhatti, R. Romero, G.E. Rice [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0227881. doi: 10.1371/journal.pone.0227881.
81. Conde-Agudelo, A. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 2. – P. 235-242. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.102.
82. Consortium on Safe Labor. Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery / H.J. Landy, S.K. Laughon, J.L. Bailit [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 627-635. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820afaf2.
83. Côté, N. La prématurité spontanée et le microbiote maternel / N. Côté, J.C. Pasquier // *Med. Sci. (Paris).* – 2018. – Vol. 34, № 10. – P. 799-805. doi: 10.1051/medsci/2018205.
84. Dynamic collagen changes in cervix during the first trimester and decreased collagen content in cervical insufficiency / A. Gedikbasi, B. Yücel, O. Arslan [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 18. – P. 2968-72. doi: 10.3109/14767058.2015.1109623.
85. Epigenetic biomarkers and preterm birth / B. Park, R. Khanam, V. Vinayachandran [et al.] // *Environ. Epigenet.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. dvaa005. doi: 10.1093/eep/dvaa005.
86. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency / K.J. Oh, R. Romero, J.Y. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221, № 2. – P. 140.e1-140.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.017.

87. Fertility and pregnancy outcomes after transvaginal cervico-isthmic cerclage / M.E. Neveu, H. Fernandez, X. Deffieux [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – № 218. – P. 21-26. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.007.
88. Gazit, Y. Ehlers-Danlos syndrome-hypermobility type: a much neglected multisystemic disorder / Y. Gazit, G. Jacob, R. Grahame // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. e0034. doi: 10.5041/RMMJ.10261.
89. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation / L. Volozonoka, D. Rots, I. Kempa [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. e0230771. doi: 10.1371/journal.pone.0230771.
90. Govaerts, J. Spontaneous chorioamniotic membrane separation discovered by preterm prelabor rupture of membranes / J. Govaerts, P. Cryns, Y. Jacquemyn // *Clin. Case Rep.* – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 762-765. doi: 10.1002/ccr3.2083.
91. Gravett, M.G. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science / M.G. Gravett, C.E. Rubens, T.M. Nunes // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2010. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S2. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S2. PMID: 20233383; PMCID: PMC2841774.
92. Gründler, K. Uterocervical angle as a predictor of preterm birth on a high-risk collective between 20 and 31 weeks of gestation: A cohort analysis / K. Gründler, B. Gerber, J. Stubert // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 11. – P. 1527-1533. doi: 10.1111/aogs.13955.
93. Hyperelastic ex vivo cervical tissue mechanical characterization / A. Callejas, J. Melchor, I.H. Faris, G. Rus // *Sensors (Basel).* – 2020. – Vol. 20, № 16. – P. 4362. doi: 10.3390/s20164362.
94. Identification of vaginal microbial communities associated with extreme cervical shortening in pregnant women / M. Di Paola, V. Seravalli, S. Paccosi [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 3621. doi: 10.3390/jcm9113621.
95. Imaging and staging of cervical cancer / C. Devine, C. Viswanathan, S. Faria [et al.] // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 280-286. doi: 10.1053/j.sult.2019.03.001.

96. Impact of recurrent miscarriage on maternal outcomes in subsequent pregnancy: the Mutaba'ah Study / N. Ali, I. Elbarazi, S. Ghazal-Aswad [et al.] // *Int. J. Womens Health*. – 2020. – № 12. – P. 1171-1179. doi: 10.2147/IJWH.S264229.
97. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement / A.P. Souka, I. Papastefanou, A. Pilalis [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 396-401. doi: 10.1002/uog.19050.
98. Incompétence cervicale: diagnostic, indications et devenir du cerclage / M. Mourali, A. Gharsa, A. Fatnassi [et al.] // *Tunis Med.* – 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 300-5.
99. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews / N. Medley, J.P. Vogel, A. Care, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. CD012505. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2.
100. Intrapartum cervical lacerations and their impact on future pregnancy outcome / B. Hamou, E. Sheiner, T. Coreanu [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, № 5. – P. 883-887. doi: 10.1080/14767058.2018.1505852.
101. Khalifeh, A. Not transabdominal! / A. Khalifeh, V. Berghella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 739-744.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.019.
102. Kyvernitakis, I. Controversies about the secondary prevention of spontaneous preterm birth / I. Kyvernitakis, H. Maul, F. Bahlmann // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Bd. 78, № 6. – S. 585-595. doi: 10.1055/a-0611-5337.
103. Laparoscopic placement of cervical cerclage / O.A. Tusheva, S.L. Cohen, T.F. McElrath, J.I. Einarsson // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 5, № 3-4. – P. e158-65.
104. Laparoscopic transabdominal cerclage for cervical incompetence: a feasible and effective treatment in 10 steps / A. Vigueras Smith, R. Cabrera, M.T. Zomer [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 1025-1026. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.019.

105. Maggio, L. Progesterone / L. Maggio, D.J. Rouse // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 57, № 3. – P. 547-56. doi: 10.1097/GRF.0000000000000039.
106. Manuck, T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: A review / T.A. Manuck // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 89-93. doi: 10.1016/j.siny.2016.01.001.
107. Maternal contributions to preterm delivery / H.A. Boyd, G. Poulsen, J. Wohlfahrt [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170, № 11. – P. 1358-64. doi: 10.1093/aje/kwp324.
108. Maternal race and intergenerational preterm birth recurrence / M.C. Smid, J.H. Lee, J.H. Grant [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 4. – P. 480.e1-480.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.051.
109. McDonald versus Shirodkar cervical cerclage for the prevention of preterm birth: impact of body mass index / R. Figueroa, R. Crowell, A. Martinez [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 20. – P. 3408-3414. doi: 10.1080/14767058.2018.1465037.
110. McNamee, K.M. Mid-trimester pregnancy loss / K.M. McNamee, F. Dawood, R.G. Farquharson // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 87-102. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.007.
111. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population / N. Baños, C. Murillo-Bravo, C. Julià [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 629-636. doi: 10.1002/uog.17482.
112. Mourad, J. Needleless robotic-assisted abdominal cerclage in pregnant and nonpregnant patients / J. Mourad, Y.Z. Burke // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 298-9. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.010.
113. Nonlinear optical microscopy and ultrasound imaging of human cervical structure / L.M. Reusch, H. Feltovich, L.C. Carlson [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 031110. doi: 10.1117/1.JBO.18.3.031110.
114. Norman, J.E. Progesterone and preterm birth / J.E. Norman // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 24-30. doi: 10.1002/ijgo.13187.

115. O'Brien, J.M. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety / J.M. O'Brien, D.F. Lewis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 1. – P. 45-56. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.934.
116. Outcomes and predictive tests from a dedicated specialist clinic for women at high risk of preterm labour: A ten year audit / K. Hughes, S. Sim, A. Roman [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 57, № 4. – P. 405-411. doi: 10.1111/ajo.12610.
117. Parnell, L.A. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines / L.A. Parnell, C.M. Briggs, I.U. Mysorekar // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 392-400. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.010.
118. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis / M. Mönckeberg, R. Valdés, J.P. Kusanovic [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 500-509. doi: 10.1515/jpm-2018-0388.
119. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator / D.W. Gudicha, R. Romero, D. Kabiri [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 3. – P. 288.e1-288.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.002.
120. Polymorphisms in genes coding for cytokines, mannose-binding lectin, collagen metabolism and thrombophilia in women with cervical insufficiency / I. Sundtoft, N. Ulbjerg, R. Steffensen [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2016. – Vol. 81, № 1. – P. 15-22. doi: 10.1159/000381620.
121. Predicting preterm birth in women with previous preterm birth and cervical length ≥ 25 mm / A.G. Care, A.N. Sharp, S. Lane [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 681-6. doi: 10.1002/uog.13241.
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. doi: 10.25122/jml-2020-0069.

123. Predictors of cerclage failure in patients with singleton pregnancy undergoing prophylactic cervical cerclage / K. Taghavi, M.L. Gasparri, D. Bolla, D. Surbek // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297, № 2. – P. 347-352. doi: 10.1007/s00404-017-4600-9.

124. Pregnancy outcomes and superiorities of prophylactic cervical cerclage and therapeutic cervical cerclage in cervical insufficiency pregnant women / Y. Liu, Z. Ke, W. Liao [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297, № 6. – P. 1503-1508. doi: 10.1007/s00404-018-4766-9.

125. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome / S.L. Feigenbaum, Y. Crites, M.K. Hararah [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 2837-42. doi: 10.1093/humrep/des193.

126. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index / H.H. Chang, J. Larson, H. Blencowe [et al.] // *Lancet.* – 2013. – № 381 (9862). – P. 223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.

127. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic / C.E. Rubens, Y. Sadovsky, L. Muglia [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – № 6 (262). – P. 262sr5. doi: 10.1126/scitranslmed. 3009871.

128. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix / B. Koullali, A.R. Westervelt, K.M. Myers, M.D. House // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 505-510. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.009.

129. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials / A. Matei, G. Saccone, J.P. Vogel, A.B. Armson // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – № 236. – P. 224-239. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.022.

130. Primary, secondary, and tertiary preventions of preterm birth with cervical cerclage / E. Krispin, S. Danieli-Gruber, E. Hadar [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 300, № 2. – P. 305-312. doi: 10.1007/s00404-019-05184-y.

131. Prise en charge d'un antécédent de fausse couche tardive (14 à 22SA) / P. Capmas, E. Thellier, X. Carcopino [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2014. – Vol. 43, № 10. – P. 856-64. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.09.016.
132. Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth / A. Farràs Llobet, T. Higuera, I.Z. Calero [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 11. – P. 1511-1518. doi: 10.1111/aogs.13879.
133. Prospective observational study of vaginal microbiota pre–and post-rescue cervical cerclage / R.G. Brown, D. Chan, V. Terzidou [et al.] // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, № 7. – P. 916-925. doi: 10.1111/1471-0528.15600.
134. Quantitative cervical elastography: a new approach of cervical insufficiency prediction / L. Zhang, Q. Zheng, H. Xie [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 301, № 1. – P. 207-215. doi: 10.1007/s00404-019-05377-5.
135. Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy / K. Yoshida, H. Jiang, M. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112391. doi: 10.1371/journal.pone.0112391.
136. Rare mutations and potentially damaging missense variants in genes encoding fibrillar collagens and proteins involved in their production are candidates for risk for preterm premature rupture of membranes / B.P. Modi, M.E. Teves, L.N. Pearson [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0174356. doi: 10.1371/journal.pone.0174356.
137. Recent advances in the genetics of preterm birth / M. Wadon, N. Modi, H.S. Wong [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2020. – Vol. 84, № 3. – P. 205-213. doi: 10.1111/ahg.12373.
138. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study / K. Sneider, O.B. Christiansen, I.B. Sundtoft, J. Langhoff-Roos // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 295, № 4. – P. 859-866. doi: 10.1007/s00404-017-4315-y.

139. Recurrent pregnancy loss: current perspectives / H. El Hachem, V. Crepaux, P. May-Panloup [et al.] // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – № 9. – P. 331-345. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
140. Reference ranges for ultrasonographic measurements of the uterine cervix in low-risk pregnant women / K.C. Andrade, T.G. Bortoletto, C.M. Almeida [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 443-452. doi: 10.1055/s-0037-1605556.
141. Reicher, L. Cervical assessment for predicting preterm birth-cervical length and beyond / L. Reicher, Y. Fouks, Y. Yogev // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 627. doi: 10.3390/jcm10040627.
142. Revisiting the association between maternal and offspring preterm birth using a sibling design / M.L. Urquia, E. Wall-Wieler, C.A. Ruth [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 157. doi: 10.1186/s12884-019-2304-9.
143. Risk of early birth among women with a urinary tract infection: a retrospective cohort study / R.J. Baer, N. Nidey, G. Bandoli [et al.] // *AJP Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. e5-e14. doi: 10.1055/s-0040-1721668.
144. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history / S.W. Wang, L.L. Ma, S. Huang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2016. – Vol. 129, № 22. – P. 2670-2675. doi: 10.4103/0366-6999.193451.
145. Roman, A. Overview of cervical insufficiency: diagnosis, etiologies, and risk factors / A. Roman, A. Suhag, V. Berghella // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59, № 2. – P. 237-40. doi: 10.1097/GRF.0000000000000184.
146. Salmeen, K.E. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study / K.E. Salmeen, J.T. Parer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, № 4. – P. 335-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.029.
147. Shiber, L.D. First Trimester Laparoscopic Cerclage / L.D. Shiber, T. Lang, R. Pasic // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 715-6. doi: 10.1016/j.jmig.2015.03.007.

148. Significant roles played by interleukin-10 in outcome of pregnancy / M. Mobini, M. Mortazavi, S. Nadi [et al.] // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 119-24.
149. Smout, E.M. Uterine rupture following abdominal cerclage with prior classical caesarean section / E.M. Smout, A.H. Shennan // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 83-4. doi: 10.3109/01443615.2010.532250.
150. Sonographically accessed funneling of the uterine cervix as a predictor of successful labor induction / S.H. Chung, M.K. Kong, E.H. Kim, S.W. Han // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 188-95. doi: 10.5468/ogs.2015.58.3.188.
151. Spectroscopic photoacoustic imaging of cervical tissue composition in excised human samples / Y. Yan, M. Basij, A. Garg [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0247385. doi: 10.1371/journal.pone.0247385.
152. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition / J.F. Strauss 3rd, R. Romero, N. Gomez-Lopez [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 3. – P. 294-314.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.009.
153. Stamilio, D. Transabdominal ultrasound is appropriate / D. Stamilio, L.M. Carlson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 739-743.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.020.
154. Suhag, A. Cervical cerclage / A. Suhag, V. Berghella // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 57, № 3. – P. 557-67. doi: 10.1097/GRF.0000000000000044.
155. Tantengco, O.A.G. Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition / O.A.G. Tantengco, R. Menon // *Med. Hypotheses.* – 2020. – № 145. – P. 110336. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110336.
156. The Identification of immune-related plasma proteins associated with spontaneous preterm delivery and intra-amniotic infection in women with premature cervical dilation or an asymptomatic short cervix / H. Park, S. Hong, H.N. Yoo [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. e26. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e26.
157. The mechanical role of the cervix in pregnancy / K.M. Myers, H. Feltovich, E. Mazza [et al.] // *J. Biomech.* – 2015. – Vol. 48, № 9. – P. 1511-23. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065.

158. The microbiome in preterm birth / D.M. Chu, M. Seferovic, R.M. Pace, K.M. Aagaard // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 52. – P. 103-113. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006.
159. The role of predictive vaginal biomarkers in women with cervical cerclage / T.T. Kanninen, G. Sisti, M. Di Tommaso, V. Berghella // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 13. – P. 1792-1797. doi: 10.1080/14767058.2017.1326895.
160. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer / J.L. Alcázar, S. Arribas, J.A. Mínguez, M. Jurado // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2014. – Vol. 64, № 5. – P. 311-6. doi: 10.1007/s13224-014-0622-4.
161. Torchin, H. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité / H. Torchin, P.Y. Ancel // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2016. – Vol. 45, № 10. – P.1213-1230. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013.
162. Ultrasound evaluation of the cervix to predict failed labor induction / C.E. Sevrin, L.M. Martorelli, E.A.B. Famá [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 41, № 8. – P. 476-484. doi: 10.1055/s-0039-1693679.
163. Updated applications of ultrasound in uterine cervical cancer / Y.H. Hsiao, S.F. Yang, Y.H. Chen [et al.] // *J. Cancer.* – 2021. – Vol. 12, № 8. – P. 2181-2189. doi: 10.7150/jca.49479.
164. Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: A prospective cohort study / R. Sawaddisan, O. Kor-Anantakul, N. Pruksanusak, A. Geater // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – № 252. – P. 30-35. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.020.
165. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth / M. Dziadosz, T.A. Bennett, C. Dolin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 3. – P. 376.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.033.
166. Vaginal biomarkers that predict cervical length and dominant bacteria in the vaginal microbiomes of pregnant women / S.S. Witkin, A.F. Moron, B.J. Ridenhour [et al.] // *mBio.* – 2019. – Vol. 10, № 5. – P. e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19.

167. Ville, Y. Predictors of preterm birth / Y. Ville, P. Rozenberg // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – № 52. – P. 23-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002.
168. Vink, J. Cervical alterations in pregnancy / J. Vink, K. Myers // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – № 52. – P. 88-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007.
169. Vink, J. Cervical etiology of spontaneous preterm birth / J. Vink, H. Feltovich // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 106-12. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
170. Wierzchowska-Opoka, M. Emergency Cervical Cerclage / M. Wierzchowska-Opoka, Ż. Kimber-Trojnar, B. Leszczyńska-Gorzelać // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1270. doi: 10.3390/jcm10061270.
171. Yellon, S.M. Immunobiology of Cervix Ripening / S.M. Yellon // Front. Immunol. – 2020. – № 10. – P. 3156. doi: 10.3389/fimmu.2019.03156.