

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.146-007.63:618.3-07(043.3)

**КАПЛАН
Юлия Дмитриевна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ
И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
БЕРЕМЕННЫХ
С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

Витебск, 2020

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Захаренкова Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Арестова Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Можейко Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «17» марта 2020 года в 14:00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (80212) 26–10–57.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

Охрана материнства и детства является первостепенной задачей государства, основной составляющей здравоохранения, способствует формированию здоровой нации и развитию современного общества [Александрович Я. М., 2018; Romero R., 2018]. Несмотря на множество исследований по диагностике, профилактике и лечению преждевременных родов, их частота не имеет тенденции к снижению, а в ряде стран, наоборот, отмечается ее увеличение [Chawanpaiboon S., 2019]. В последние годы частота преждевременных родов в Республике Беларусь остается на стабильно низком уровне — около 4 % [Медведева И. В., 2018], в то же время отмечается тенденция к снижению рождаемости. В таких условиях важно сохранение каждой беременности и каждого ребенка [Вильчук К. У., 2018]. Несмотря на полиэтиологичность спонтанных преждевременных родов (СПР), одной из основных причин прерывания беременности во втором — начале третьего триместра является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [Romero R., 2018; Ballantyne M., 2018]. Данная проблема имеет важное экономическое значение, так как высока стоимость выхаживания недоношенных детей. Согласно выводам рандомизированных контролируемых исследований, нет убедительных данных в пользу какого-либо из предлагаемых методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности [Alfirevic Z., 2013; Turienzo C. F., 2019]. Таким образом, эффективность коррекции зависит не только от выбранного метода, но и от состояния шейки матки на момент коррекции и осложнений гестации, возникших после ее проведения, что, в свою очередь, требует выявления прогностических факторов риска на каждом этапе наблюдения за беременностью, осложненной истмико-цервикальной недостаточностью, в целях своевременного лечения и улучшения перинатальных исходов. Выявление значимых факторов для формирования групп риска развития спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и разработка на их основе методов прогнозирования позволит дифференцированно подойти к ведению беременности и снизить перинатальную смертность, что является приоритетной задачей здравоохранения Республики Беларусь.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационное исследование выполнено в 2014–2019 гг. в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа соответствует: Государственной программе на 2016–2020 гг. «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 200 от 14.03.2016 г.); приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015 г.).

Работа выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» по теме «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики преждевременных родов у женщин с синдромом короткой шейки матки» (№ государственной регистрации 20181775 от 24.10.2018 г., сроки выполнения работы — 01.04.2018–31.12.2018 г.) и в рамках научно-технической программы «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ государственной регистрации 20164462 от 5.12.2016 г., сроки выполнения работы — 01.09.16–31.12.18 г.).

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к ведению беременности после коррекции истмико-цервикальной недостаточности пессарием на основании комплексной оценки состояния шейки матки, что позволит снизить фетоинфантильные потери.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности анамнеза, течение беременности до формирования истмико-цервикальной недостаточности у женщин и выявить у них клиничко-анамнестические факторы риска спонтанных преждевременных родов.

2. Произвести оценку риска спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, выявленной на сроках 19–23 6/7 недель гестации, на основании исследования ультразвуковых параметров шейки матки, интенсивности белковой флуоресценции цервикальной слизи, микробиоценоза влагалища.

3. Выявить динамические изменения состояния шейки матки у женщин с физиологическим течением беременности и у женщин с корригированной истмико-цервикальной недостаточностью, на основании чего произвести оценку эффективности коррекции истмико-цервикальной

недостаточности пессарием и разработать алгоритм наблюдения за беременными после коррекции.

4. Изучить особенности течения родов, послеродового периода, гистологических изменений последов, оценить здоровье новорожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

5. Разработать модель прогнозирования спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, выявленной и скорректированной пессарием на сроках 19–23 6/7 недель гестации.

Объект исследования: 90 беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, диагностированной на сроках 19–23 6/7 недель гестации; 30 беременных женщин с физиологическим течением беременности; рожденные ими дети.

Предмет исследования: течение беременности, родов и послеродового периода; результаты бактериоскопического и бактериологического исследования влагалищного секрета; результаты биохимического скрининга плода в первом триместре (уровень PAPP-A, свободной β -ХГЧ, PlGF); интенсивность белковой флуоресценции цервикальной слизи; результаты трансвагинального ультразвукового исследования параметров шейки матки; результаты гистологического исследования последов, состояние здоровья новорожденных.

Научная новизна

Впервые определены значимые клиничко-анамнестические предикторы развития истмико-цервикальной недостаточности и предикторы спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Получены новые результаты физиологических изменений, происходящих в шейке матки, на основании использования объективных методов исследования. Описаны и обоснованы приспособительные механизмы, позволяющие шейке матки, оставаться закрытой на протяжении беременности, несмотря на увеличивающееся давление, оказываемое растущим плодом на шейку матки, особенно — при принятии женщиной вертикального положения. Показана высокая прогностическая значимость исследования пациентов в вертикальном положении. Получены новые ультразвуковые маркеры риска спонтанных преждевременных родов, что значительно улучшает их прогноз. Впервые произведена оценка и определены референсные значения интенсивности лазериндуцированной флуоресценции белковой фракции цервикальной слизи, выявлена роль секреторной функции экзоцервикса в генезе преждевременных родов. Впервые при динамическом трансвагинальном ультразвуковом исследовании параметров шейки матки после проведенной коррекции истмико-цервикальной недостаточности определены прогностические параметры ее эффективности. Изучена частота и характер осложнений после коррекции ИЦН пессарием. На основе полученных

результатов разработан алгоритм наблюдения за пациентами с корригированной истмико-цервикальной недостаточностью.

Положения, выносимые на защиту

1. Установленные факторы риска формирования истмико-цервикальной недостаточности и факторы риска спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью различны. Факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности являются: привычное невынашивание беременности, хирургическое лечение патологии шейки матки в анамнезе, патология щитовидной железы, угрожающий самопроизвольный аборт и нарушение микрофлоры влагалища в первой половине наступившей беременности. Риск спонтанных преждевременных родов у пациентов с истмико-цервикальной недостаточностью повышается при наступившей первой беременности, курении табака, наличии в анамнезе перенесенных урогенитальных инфекций, бесплодия.

2. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов на момент верификации истмико-цервикальной недостаточности на сроках 19–23 6/7 недель беременности осуществляется на основании ультразвуковых параметров шейки матки в положении стоя: длина сомкнутой части цервикального отдела (≤ 23 мм), централизация, утеро-цервикальный угол ($\geq 115^\circ$), U-образная форма внутреннего зева, «сладж» в околоплодных водах. Риск спонтанных преждевременных родов повышается при симптомном варианте течения истмико-цервикальной недостаточности, нарушении микрофлоры влагалища, низких показателях интенсивности белковой флуоресценции цервикальной слизи (≤ 411 у.е.).

3. Динамическое комплексное обследование после коррекции истмико-цервикальной недостаточности пессарием позволяет своевременно оценить ее эффективность, выявить возможные осложнения и дополнить прогноз спонтанных преждевременных родов. Прогностически значимыми факторами риска спонтанных преждевременных родов у пациентов с корригированной пессарием истмико-цервикальной недостаточностью являются: утеро-цервикальный угол на 24-й ($\geq 117^\circ$) и 28-й ($\geq 112^\circ$) неделе гестации, наличие «сладжа» в околоплодных водах, значимое дальнейшее укорочение сомкнутой части цервикального отдела (> 4 мм за 4 недели), смещение пессария, интенсивность белковой флуоресценции цервикальной слизи на сроках беременности 24 (≤ 480 у.е.) и 28 (≤ 537 у.е.) недель гестации.

4. Наличие истмико-цервикальной недостаточности в 96,7 % случаев, независимо от исхода беременности, сопряжено с воспалительными изменениями в последе, что сопровождается преждевременным разрывом плодных оболочек (65,6 %) и ростом частоты инфекционно-ассоциированных заболеваний у новорожденных (37,5 %).

5. Разработана прогностическая модель спонтанных преждевременных родов у пациентов с истмико-цервикальной недостаточностью, которая включает оценку предикторов до коррекции: утеро-цервикальный угол в положении стоя и интенсивность белковой флуоресценции цервикальной слизи; и после коррекции: утеро-цервикальный угол на 24-й неделе гестации, уменьшение длины сомкнутой части цервикального отдела более 4 мм за 4 недели, наличие или появление «сладжа» в околоплодных водах, смещение пессария, что позволяет с высокой диагностической эффективностью (90,3%) предсказать неблагоприятный исход беременности и рассчитать предполагаемый срок родов с погрешностью ± 10 (6; 19) дней.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем выбрана тема диссертации, определены цель и задачи исследования, сформированы группы исследования и критерии включения в них пациентов, определены объемы выборок, объект исследования, базы и методы исследования клинического материала. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработана схема обследования пациентов, оформлена первичная документация, составлена электронная база данных.

Диссертантом лично осуществлялось первичное обследование и последующее курирование пациентов, оценивались данные соматической и гинекологической патологии, результаты лабораторного и инструментального исследования, также проводилось консультирование и курирование пациентов во время беременности, родов и в течение 8 недель после родов.

Диссертантом лично производился забор клинического материала: цервикальной слизи, вагинального секрета. Совместно с врачами ультразвуковой диагностики (А. Н. Гуменный, Я. Н. Козлова) производилось трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки. Оценка лазериндуцированной интенсивности белковой фракции в цервикальной слизи производилась совместно с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (О. В. Осипкина).

Соискателем самостоятельно выполнена статистическая обработка данных, разработан дизайн графического представления результатов исследования. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научным руководителем.

Основные научные результаты, полученные соискателем, отражены в статьях в журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, личный вклад автора — 85 % [1, 2, 3, 4, 5, 6]; в рецензируемых журналах и

сборниках научных статей, материалах международных и республиканских научно-практических конференций, личный вклад автора — 90 % [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]; в инструкции по применению, личный вклад автора — 80 % [31].

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационной работы были доложены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2014, 2015, 2016, 2017, 2019); на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии» (Гомель, 2018 г.); на VIII и IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2016, 2017); на XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016 г.); на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности (Минск, 2016 г.); на X научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости. Возможности профилактики» (Санкт-Петербург, 2017 г.); на X съезде акушеров гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017 г.); на II международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции» (Минск, 2018 г.); на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Витебск, 2018 г.); на областном обучающем семинаре «Невынашивание беременности как медицинская проблема современного акушерства и гинекологии» (Гомель, 2018 г.); на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения» (Гомель, 2019 г.).

Опубликованность результатов диссертационного исследования

По результатам диссертационного исследования опубликована 31 работа. Из них: 6 статей (3,6 авторского листа, 145638 печатных знаков) в журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь; 1 инструкция по применению (0,3 авторского листа, 13963 печатных знака). Опубликовано 24 статьи в рецензируемых журналах, сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций (3,9 авторского листа, 158789 печатных знаков). Общий объем публикаций составляет 7,8 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы по аналитическому обзору литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложенными результатами собственных исследований, заключения, содержащего основные полученные результаты, библиографического списка и приложений.

Текст диссертации изложен на 101 странице, работа иллюстрирована 44 рисунками и 38 таблицами, которые составляют 35 страниц. Библиографический список занимает 20 страниц, включает: русскоязычные работы — 61, работы зарубежных авторов — 163, собственные публикации — 31.

В приложениях представлены: алгоритмы наблюдения за беременностью, осложненной ИЦН и корригированной акушерским разгружающим пессарием и цервикальным пессарием, инструкция по применению и 5 актов о внедрении результатов исследования, которые занимают 21 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 пациенток с одноплодной беременностью, поступивших на стационарное лечение в учреждение здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» на сроках 19–23 6/7 недель гестации с диагнозом истмико-цервикальная недостаточность (основная группа). Контрольную группу составили 30 женщин с одноплодной физиологически протекающей беременностью, без признаков ИЦН, с длиной шейки матки более 25 мм, по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, проведенной на сроках 19–23 6/7 недель гестации, и последующими срочными родами. В зависимости от исхода беременности пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: 1А подгруппа (n = 34) — женщины с ИЦН, беременность которых завершилась преждевременными родами (ранее 258 дней); 1Б подгруппа (n = 56) — женщины с ИЦН, родоразрешенные в срок. Обследование беременных контрольной группы проводилось в динамике один раз в 4 недели с 12-й по 36-ю неделю гестации (всего семь раз). Обследование беременных основной группы первично было проведено до коррекции и далее в динамике один раз в 4 недели до срока родов или достижения срока беременности 36 недель. В обследование включено: изучение акушерско-гинекологического и соматического анамнезов, антропометрия, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища и уретры,

бактериологическое исследование влагалищного отделяемого. При ультразвуковом исследовании шейки матки использовали аппарат Aloka-SSD 3500 с применением трансвагинального датчика (7,5 МГц). При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВУЗИ) шейки матки действовали согласно протоколу, рекомендованному «The Fetal Medicine Foundation». Измерение интенсивности лазериндуцированной аутофлуоресценции белковой фракции цервикальной слизи выполняли на спектрофлуориметре («CaryEclipse FL1002M003», Variant, США) при длине волны возбуждения 260 нм и длине волны эмиссии 280–400 нм. Оценивали данные биохимического пренатального скрининга, проведенного на сроках 10 6/7–13 4/7 недели беременности. Производили патогистологическое исследование последов. Оценивали состояние здоровья новорожденных.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 8.0» («StatSoft Inc.», Талса, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010. Статистически значимым уровнем считали $p < 0,05$.

Анамнестические, социальные, клинические факторы риска ИЦН и СПР у пациентов с ИЦН, выявленные в первой половине беременности. В основной группе пациентов фактором риска развития ИЦН явилось привычное невынашивание беременности (OR = 9,4; 95 % CI 1,54–166,4; $p = 0,032$), выявленное в 18,3 % случаев у женщин с ИЦН и не встречающееся у пациентов контрольной группы. У 23,3 % женщин основной группы и у 3,3 % женщин контрольной группы ранее было выполнено хирургическое лечение заболеваний шейки матки, что явилось значимым фактором риска развития ИЦН (OR = 8,8; 95 % CI 1,1–68,7; $p = 0,004$). Заболевания щитовидной железы статистически значимо чаще встречались у женщин основной группы (20,0 %), чем у женщин контрольной группы (3,3 %), и были представлены в 66,7 % случаев наличием одного или множественных узлов, без нарушения гормональной функции, и в 33,3 % случаев гипотиреозом, медикаментозно компенсированным препаратами L-тироксина ($p = 0,041$).

Изучены факторы риска СПР у пациентов с ИЦН. Частота курящих пациентов в 1А подгруппе составила 26,5 %, что было значимо больше, чем в 1Б подгруппе — 8,9 % (OR = 3,9; 95 % CI 1,11–12,11; $p = 0,023$). В 1А подгруппе количество пациентов, взятых на учет с первой беременностью, составило 32,2 %, что было в 3 раза больше, чем в 1Б подгруппе — 14,3 % (OR = 3,0; 95 % CI 1,02–8,09; $p = 0,036$). У женщин с ИЦН и последующими преждевременными родами анамнез был отягощен в 56,5 % случаев невынашиванием беременности на сроках 0–36 6/7 недель гестации (OR = 2,9; 95 % CI 1,02–7,9; $p = 0,044$), в частности, вследствие самопроизвольного аборта на сроках 0–21 6/7 недель (OR = 3,7; 95 %

CI 1,2–10,6; $p = 0,016$); в 26,5 % случаев — наличием перенесенных урогенитальных инфекций (OR = 3,7; 95 % CI 1,11–12,1; $p = 0,033$) и в 29,4 % случаев — бесплодием (OR = 2,9; 95 % CI 1,01–8,6; $p = 0,049$).

Общие факторы риска: угрожающий самопроизвольный аборт и нарушение микрофлоры влагалища, не только способствовали развитию ИЦН, но и повышали риск СПР в данной когорте пациентов. Однократный эпизод угрозы прерывания наступившей беременности любой клинической стадии явился фактором риска СПР у пациентов с ИЦН ($p = 0,019$), в то время как рецидив данного осложнения, который был выявлен у 55,2 % пациентов основной группы и не встречался у пациентов контрольной группы, ассоциировался с развитием в дальнейшем ИЦН ($p = 0,046$), а срок прерывания беременности зависел от количества рецидивов ($r_s = -0,27$; $p = 0,002$). У женщин основной группы в 25,5 % случаев в первой половине беременности были выявлены нарушения микробиоценоза влагалища, что было значимо чаще, чем у женщин контрольной группы — 6,7 % (OR = 4,8; 95 % CI 1,06–21,77; $p = 0,042$). При этом данные нарушения биоценоза влагалища были в равной степени вызваны как бактериальным вагинозом ($p = 0,19$), так и вагинитом неспецифической этиологии ($p = 0,23$).

Данные пренатального скрининга первого триместра беременности могут быть использованы для прогнозирования СПР в группе пациентов с ИЦН, диагностированной на сроках 19–23 6/7 недель гестации. Так, значение относительной величины (MoM) уровня свободной β -субъединицы ХГЧ $\leq 0,61$, определенной на сроке 11–11 6/7 недель (Criterion: $\leq 0,61$; AUC = 0,71; Se = 62,5 %; Sp = 82,4 %; 95 % CI 0,53–0,86; $p = 0,019$) и значение относительной величины (MoM) уровня PAPP-A $\leq 0,87$ на сроках 12–13 4/7 недели (Criterion: $\leq 0,87$; AUC = 0,74; Se = 72,2 %; Sp = 68,4 %; 95 % CI 0,61–0,85; $p = 0,0002$) являются прогностическими критериями невынашивания беременности у пациентов с ИЦН.

Изменения шейки матки при физиологической беременности. При физиологической беременности структурные изменения в истмико-цервикальном отделе (ИЦО) матки начинаются со второго триместра беременности и обусловлены постепенным уменьшением длины истмического отдела ($Z_{12-16 \text{ нед.}} = 5,0$; $p \leq 0,0001$; $Z_{16-20 \text{ нед.}} = 2,8$; $p = 0,0044$; $Z_{20-24 \text{ нед.}} = 4,48$; $p = 0,0008$; $Z_{24-28 \text{ нед.}} = 4,47$; $p = 0,0008$), происходящим до 28 недель гестации с максимальной скоростью укорочения на сроках 24–28 недель, а после 32 недель — уменьшением длины цервикального отдела ($Z_{32-36 \text{ нед.}} = 5,0$; $p = 0,0001$). В вертикальном положении наблюдается уменьшение утеро-цервикального угла (УЦУ) после 28 недель гестации ($Z_{28 \text{ нед.}} = 4,21$; $p = 0,0007$; $Z_{32 \text{ нед.}} = 5,16$; $p = 0,0001$), что сопровождается сохранением длины ИЦО. На сроке 36 недель гестации централизация шейки матки наблюдается в 53,3 % случаев физиологически протекающей беременности.

Факторы риска СПР на момент диагностики ИЦН. В положении стоя у пациентов с ИЦН и последующими срочными родами вследствие перераспределения давления, оказываемого предлежащей частью плода с шейки матки на передний нижний маточный сегмент, в 46,4 % случаев происходило увеличение общей длины цервикального отдела (ОДЦО) ($Z_{\text{ОДЦО}} = 3,36$; $p = 0,0008$), в 50 % случаев — увеличение длины сомкнутой части цервикального отдела (ДСЧЦО) ($Z_{\text{ДСЧЦО}} = 3,83$; $p = 0,0001$), в 60,7 % случаев — уменьшение утеро-цервикального угла (УЦУ) ($Z_{\text{УЦУ}} = 4,11$; $p \leq 0,0001$), и в 21,4 % случаев была выявлена централизация шейки матки. В то же время у пациентов с ИЦН и последующими преждевременными родами при смене положения тела в 44,1 % случаев происходило уменьшение ДСЧЦО ($Z_{\text{ДСЧЦО}} = 2,01$; $p = 0,044$) и в 47,1 % случаев наблюдалась централизация шейки матки ($p = 0,011$). У женщин 1А подгруппы в 71,1 % был выявлен симптомный вариант течения ИЦН, что было значимо чаще в сравнении с пациентами 1Б подгруппы, где данное осложнение встречалось у 47,1 % пациентов ($OR = 4,6$; 95 % CI 1,7–12,2; $p = 0,0021$). Нарушения микрофлоры влагалища были выявлены у 41,2 % и у 17,9 % пациентов, родивших преждевременно и в срок, соответственно ($p = 0,015$) и были обусловлены вагинитом неспецифической этиологии ($p = 0,025$).

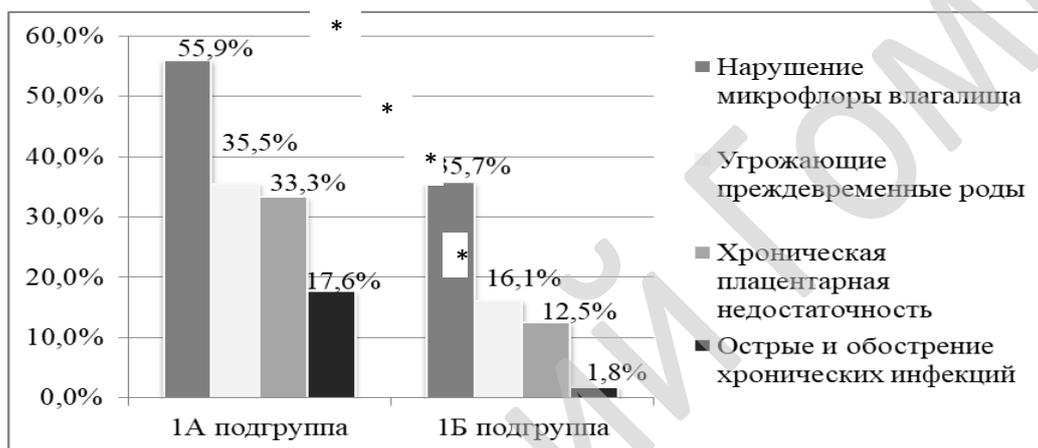
У пациентов 1А подгруппы значение интенсивности белковой флуоресценции (ИБФ) цервикальной слизи при первичном исследовании составило 480 (410; 524) у.е., что было статистически значимо меньше, чем у пациентов 1Б подгруппы, где данный показатель составил 511 (423; 540) у.е. ($p = 0,02$). На основании имеющихся данных была построена модель прогнозирования СПР у женщин с ИЦН (Criterion: ≤ 411 у.е.; AUC = 0,621; Se = 32,4 %; Sp = 100 %; 95 % CI 0,512–0,722; $p = 0,044$).

Проведение ТВУЗИ на 2–3-и сутки после коррекции ИЦН позволило своевременно оценить ее эффективность. У пациентов с ИЦН и последующими срочными родами проведенная коррекция способствовала в 73,5 % случаев уменьшению УЦУ ($Z_{\text{УЦУ}} = 2,28$; $p = 0,022$), в результате чего происходило перераспределение давления с шейки матки на передний нижний маточный сегмент и, как следствие, приводило в 48,2 % случаев к увеличению ОДЦО ($Z_{\text{ОДЦО}} = 2,6$; $p = 0,009$) за счет увеличения ДСЧЦО в 57,1 % случаев ($Z_{\text{ДСЧЦО}} = 3,63$; $p = 0,0002$). У пациентов с ИЦН и последующими преждевременными родами проведенная коррекция не только не улучшила параметры шейки матки, но и не привела к перераспределению давления, оказываемого на шейку матки, результатом чего явилось в 38,2 % случаев уменьшение ОДЦО ($Z_{\text{ОДЦО}} = 2,08$; $p = 0,037$).

Факторы риска СПР при динамическом наблюдении во второй половине беременности, после коррекции ИЦН пессарием. У пациентов с ИЦН и последующими преждевременными родами значения ИБФ цервикальной слизи на сроках беременности 24–28 недель были значимо ниже, чем у пациентов с ИЦН и последующими срочными родами

($U_{24 \text{ нед.}} = 566$; $p = 0,002$; $U_{28 \text{ нед.}} = 659$; $p = 0,039$), что позволило построить модели прогнозирования СПР для данных сроков гестации. На 24-й неделе гестации при значении ИБФ менее 480 у.е. у 72,7 % пациентов произойдут СПР (Criterion ≤ 480 у.е.; $AUC = 0,824$; $Se = 85,7 \%$; $Sp = 80,0 \%$; 95 % CI 0,511-0,7973; $p = 0,013$). На 28-й неделе гестации при значении ИБФ менее 537 у.е. только у 31,2 % пациентов произойдут СПР, в то время как при значении ИБФ более 537 у.е. у 91,1 % женщин роды будут в срок (Criterion ≤ 537 у.е.; $AUC = 0,632$; $Se = 31,2 \%$; $Sp = 91,1 \%$; 95 % CI 0,532-0,733; $p = 0,028$).

У женщин с ИЦН после проведенной коррекции пессарием значимо чаще, чем у женщин с физиологическим течением беременности, были выявлены следующие осложнения во второй половине гестации (рисунок 1).



* – Статистически значимые различия с 1Б подгруппой

Рисунок 1 — Осложнения во второй половине гестации у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и различными исходами беременности ($n = 90$)

Динамическое ТВУЗИ шейки матки позволило выявить осложнения коррекции ИЦН пессарием, которые повышали риск СПР (таблица 1).

Таблица 1 — Частота и характер осложнений коррекции истмико-цервикальной недостаточности пессарием по данным трансвагинального ультразвукового исследования шейки матки ($n = 90$) абс. (отн. %)

| Признак ТВУЗИ | Основная группа ($n = 90$) | | 1А подгруппа ($n = 34$) | | 1Б подгруппа ($n = 56$) | | Уровень статистической значимости, p |
|--|------------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|-------|---|
| | абс. | отн. | абс. | отн. | абс. | отн. | |
| Смещение пессария | 13 | 14,4 % | 8* | 23,5 % | 5 | 8,9 % | $\chi^2_{1A-1B} = 4,03$; $p = 0,04$ |
| Пролабирование плодных оболочек во влагалище | 4 | 4,4 % | 2 | 5,9 % | 2 | 3,8 % | $2p(F)_{1A-1B} = 0,63$ |
| Отек шейки матки | 5 | 5,6 % | 0 | 0 | 5 | 8,9 % | $2p(F)_{1A-1B} = 0,15$ |
| «Сладж» | 8 | 8,9 % | 6* | 17,6 % | 2 | 3,6 % | $2p(F)_{1A-1B} = 0,049$ |
| Тонус нижнего сегмента | 19 | 21,1 % | 15* | 44,1 % | 5 | 8,9 % | $\chi^2_{1A-1B} = 15,16$; $p = 0,001$ |

* Статистически значимые различия с подгруппой 1Б.

У женщин с корригированной пессарием ИЦН значимое укорочение ДСЧЦО происходило с 28 недель: как у пациентов 1А подгруппы ($Z_{20-24 \text{ нед.}} = 0,66$; $p = 0,52$; $Z_{24-28 \text{ нед.}} = 0,37$; $p = 0,71$; $Z_{28-32 \text{ нед.}} = 2,3$; $p = 0,021$; $Z_{32-36 \text{ нед.}} = 2,4$; $p = 0,01$), так и у пациентов 1Б подгруппы ($Z_{20-24 \text{ нед.}} = 0,35$; $p = 0,72$; $Z_{24-28 \text{ нед.}} = 0,38$; $p = 0,64$; $Z_{28-32 \text{ нед.}} = 4,8$; $p < 0,0001$; $Z_{32-36 \text{ нед.}} = 4,6$; $p < 0,0001$). При этом в подгруппе 1А величина укорочения шейки матки была значимо больше, чем в подгруппе 1Б ($U_{20 \text{ нед.}} = 7,5$; $p = 0,0038$; $U_{24 \text{ нед.}} = 491$; $p = 0,0003$; $U_{28 \text{ нед.}} = 554$; $p = 0,003$; $U_{32 \text{ нед.}} = 249$; $p < 0,0001$; $U_{36 \text{ нед.}} = 135$; $p = 0,004$). Уменьшение ДСЧЦО более 4 мм за 4 недели позволяет выявить группу высокого риска СПР (AUC = 0,748; Se = 50,0 %; Sp = 91,1 %; 95 % CI 0,628–0,845; $p = 0,0042$).

Течение родов, послеродового периода, гистологическое исследование последов, состояние здоровья новорожденных у пациентов с ИЦН. Особенностью начала родов у женщин с ИЦН отмечен преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), который наблюдался в 42,2 % случаев, что было значимо чаще, чем у пациентов контрольной группы, где ПРПО произошел у 6,7 % пациентов (OR = 6,7; 95% CI 1,7–22,4; $p = 0,0055$). В 1А подгруппе ПРПО произошел у 65,6 % пациентов, что было в 4,7 раза чаще, чем у пациентов 1Б подгруппы — 26,8 % (OR = 4,7; 95 % CI 1,84–12,14; $p = 0,0012$).

Воспалительные изменения в плаценте выявлены в 96,7 % случаев у женщин основной группы и в 53,3 % случаев у женщин контрольной группы. Таким образом, у пациентов с ИЦН риск инфицирования фетоплацентарного комплекса был в 25,3 раза выше, чем у пациентов с физиологическим течением беременности и последующими срочными родами (OR = 25,3; 95 % CI 6,54–98,48; $p < 0,0001$). У пациентов основной группы в 83,3 % случаев был выявлен хориодецидуит, в 14,4 % случаев — хориоамнионит и в 13,3 % случаев — фуникулит, что было значимо чаще, чем в контрольной группе, где данные осложнения встретились в 50,0 % ($p = 0,0005$), 0 % ($p = 0,036$) и 0 % ($p = 0,034$) случаев соответственно. У женщин с ИЦН и последующими СПР в 7,3 раза чаще наблюдался хориоамнионит, чем у женщин с ИЦН и последующими срочными родами, что было ассоциировано с ПРПО ($r = 0,34$; $p = 0,023$) и не было связано с длительностью безводного промежутка (OR = 7,3; 95 % CI 1,8–29,2; $p = 0,0005$).

Частота случаев внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных основной группы составила 37,5 %, что в 36 раз было больше чем в контрольной группе — 0 % (OR = 36; 95 % CI 2,17–620,2; $p = 0,0124$). В 1А подгруппе частота ВУИ составила 53,1 %, что было значимо чаще, чем у новорожденных 1Б подгруппы, где ВУИ развилась у 28,6 % новорожденных ($p = 0,035$). У детей 1Б подгруппы, несмотря на то, что роды произошли в срок, риск реализации ВУИ был в 24,9 раза выше, чем у детей контрольной группы (OR = 24,9; 95 % CI 1,4–430,7; $p = 0,027$). Дети, рожденные от матерей с ИЦН, в 28,4 % случаев нуждались в наблюдении и лечении в условиях отделения детской

реанимации и интенсивной терапии, куда поступили 65,6 % новорожденных 1А подгруппы и 7,1 % — 1Б подгруппы. В контрольной группе таких детей не было.

Прогнозирование СПР у пациентов с ИЦН, выявленной на сроках 19–23 6/7 недель гестации. Для оценки вклада каждого из факторов риска в прогнозирование развития СПР у женщин с ИЦН был использован метод множественного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов, отобранных на каждом последующем этапе, что позволило выявить не только статистически, но и клинически значимые факторы риска. Клинически значимыми предикторами СПР у пациентов с ИЦН до ее коррекции являются: утеро-цервикальный угол в положении стоя $\geq 115^\circ$ и интенсивность белковой флуоресценции цервикальной слизи ≤ 411 у.е., а после коррекции ИЦН пессарием: утеро-цервикальный угол на 24 неделе гестации $\geq 117^\circ$, изменение длины сомкнутой части цервикального отдела более 4 мм за 4 недели, наличие или появление «сладжа» в околоплодных водах, смещение пессария, что позволяет с диагностической эффективностью 90,3 % предсказать неблагоприятный исход беременности (AUC = 0,935; Se = 76,5 %; Sp = 96,4 %; 95 % CI 0,86–0,98; p = 0,0001) и рассчитать предполагаемый срок родов с погрешностью ± 10 (6; 19) дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установленные факторы риска, приводящие к формированию ИЦН, и факторы риска СПР у женщин с ИЦН различны. Доклиническими факторами риска ИЦН являются: привычное невынашивание беременности (p = 0,031); хирургическое лечение заболеваний шейки матки (p = 0,014); патология щитовидной железы (p = 0,041); рецидивирующее течение угрожающего самопроизвольного аборта (p = 0,046) и/или нарушение микрофлоры влагалища в первой половине наступившей беременности (p = 0,036). Факторами риска СПР, выявленными в первой половине наступившей беременности до диагностики ИЦН, являются: курение табака (p = 0,036); первая беременность (p = 0,042); невынашивание беременности на сроках 0–36 6/7 недель (p = 0,041), в частности, вследствие самопроизвольного аборта на сроках 0–21 6/7 недель (p = 0,014); урогенитальные инфекции в анамнезе (p = 0,036); бесплодие в анамнезе (p = 0,047); угрожающий самопроизвольный аборт при настоящей беременности (p = 0,019), в первую очередь с клинической картиной начавшегося самопроизвольного аборта (p = 0,038); нарушение микрофлоры влагалища в первой половине настоящей беременности (p = 0,031); значение относительной величины (MoM) уровня свободной β -субъединицы ХГЧ $\leq 0,61$, определенной на сроке 11–11 6/7 недель (p = 0,019) и значение относительной величины (MoM) уровня РАРР-А $\leq 0,87$ на сроках 12–13 4/7 недель (p = 0,0002) [1, 3, 6, 9, 12, 13, 23, 24, 25, 27, 28, 29].

2. В прогнозировании СПР у женщин с ИЦН, выявленной на сроках 19–23 6/7 недель гестации, данные трансвагинального ультразвукового исследования шейки матки в положении лежа малоинформативны по сравнению с данными в положении стоя, при котором у пациентов с ИЦН и последующими срочными родами происходит увеличение общей длины цервикального отдела ($p = 0,0008$), длины сомкнутой части цервикального отдела ($p = 0,0001$), уменьшение утеро-цервикального угла ($p \leq 0,0001$), а у пациентов с ИЦН и последующими СПР — уменьшение длины сомкнутой части цервикального отдела ($p = 0,044$). При досрочном прерывании беременности значимо чаще наблюдается централизация шейки матки ($p = 0,011$), симптомный вариант течения ИЦН ($p = 0,003$), нарушение микрофлоры влагалища ($p = 0,015$) вследствие вагинита неспецифической этиологии ($p = 0,025$) и «сладж» в околоплодных водах ($p = 0,006$). У пациентов с ИЦН и последующими срочными родами в 100 % случаев значение интенсивности белковой флуоресценции цервикальной слизи > 411 у.е. ($AUC = 0,621$; $Se = 32,4\%$; $Sp = 100\%$; 95 % CI 0,512–0,722; $p = 0,044$) [1, 4, 6, 8, 9, 11, 20, 21, 22, 24, 25, 28].

3. Динамическое комплексное наблюдение за женщинами после проведенной коррекции ИЦН позволяет своевременно оценить эффективность и дополнить прогноз СПР. На 2–3-и сутки после коррекции ИЦН у пациентов со срочными родами происходит уменьшение утеро-цервикального угла ($p = 0,022$) и увеличение общей длины цервикального отдела ($p = 0,009$) вследствие увеличения длины сомкнутой части цервикального отдела ($p = 0,0002$), а у пациентов с ИЦН и последующими СПР — уменьшение общей длины цервикального отдела ($p = 0,037$). Значимо чаще течение беременности у женщин с СПР осложняется угрожающими преждевременными родами ($p = 0,044$), хронической плацентарной недостаточностью ($p = 0,047$); острыми и/или обострением хронических инфекций во время беременности (тонзиллит, пиелонефрит, бронхит) ($p = 0,011$), низкими значениями интенсивности белковой флуоресценции цервикальной слизи на сроках беременности 24 ($p = 0,013$) и 28 ($p = 0,028$) недель гестации. У пациентов с ИЦН, вне зависимости от исхода беременности, значимое укорочение длины сомкнутой части цервикального отдела начинается с 28 недель ($p_{1A\ 28\text{нед.}} = 0,021$; $p_{1B\ 28\text{нед.}} < 0,0001$), при этом величина укорочения шейки матки значимо больше в подгруппе спонтанных преждевременных родов, чем в подгруппе срочных родов ($U_{20\text{нед.}} = 7,5$; $p = 0,0038$; $U_{24\text{нед.}} = 491$; $p = 0,0003$; $U_{28\text{нед.}} = 554$; $p = 0,003$; $U_{32\text{нед.}} = 249$; $p < 0,0001$; $U_{36\text{нед.}} = 135$; $p = 0,004$). Динамическое трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки позволяет выявить осложнения коррекции ИЦН пессарием, которые повышают риск СПР: смещение пессария ($p = 0,04$), «сладж» ($p = 0,049$), повышение тонуса нижнего сегмента матки ($p = 0,001$) [2, 3, 4, 6, 9, 11, 14, 15, 18, 24, 25, 28, 31].

4. Наличие у пациентов ИЦН в 96,7 % случаев приводит к воспалительным изменениям в плаценте, независимо от исхода беременности, при этом значимо чаще, чем в контрольной группе, выявляется хориодецидуит ($p = 0,0005$), хориоамнионит ($p = 0,036$) и фуникулит ($p = 0,034$), что сопровождается в 65,6 % преждевременным разрывом плодных оболочек ($p = 0,0002$). ИЦН в 36 раз повышает риск реализации внутриутробной инфекции новорожденного по сравнению с детьми из контрольной группы ($p = 0,0124$). У пациентов с ИЦН и последующими СПР в 7,3 раза чаще наблюдается хориоамнионит ($p = 0,0005$), что ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек ($r_s = 0,34$; $p = 0,023$) и реализацией внутриутробной инфекции ($p = 0,017$). При ИЦН и последующих срочных родах сохраняется высокий риск реализации внутриутробной инфекции, по сравнению с контрольной группой ($OR = 24,9$; $p = 0,027$), что требует в 37,5 % случаев дальнейшего лечения доношенных новорожденных в профильных отделениях стационара [5, 6, 9, 17].

5. Модель прогнозирования СПР у пациентов с ИЦН, выявленной и скорректированной на сроке 19–23 6/7 недель гестации, проводится по данным значения интенсивности белковой флуоресценции цервикальной слизи до коррекции ИЦН ($p = 0,044$; 0,44 балла), значения утеро-цервикального угла на 24-й неделе гестации после коррекции ИЦН ($p = 0,001$; 0,29 балла), наличия «сладжа» в околоплодных водах до и после коррекции ИЦН ($p = 0,031$; 0,26 балла), значения утеро-цервикального угла в положении стоя до коррекции ИЦН ($p = 0,0001$; 0,15 балла), изменения длины сомкнутой части цервикального отдела за 4 недели более 4 мм ($p = 0,004$; 0,15 балла), наличия смещения пессария ($p = 0,04$; 0,14 балла). При сумме баллов более 0,16 у 76,5 % пациентов произойдут СПР (Criterion: $> 0,16$; AUC = 0,935; Se = 76,5 %; Sp = 96,4 %; 95 % CI 0,86–0,98; $p = 0,0001$). Данная прогностическая модель СПР у пациентов с ИЦН обладает высокой диагностической эффективностью (90,3 %) и позволяет рассчитать предполагаемый срок родов с погрешностью в ± 10 (6; 19) дней [3, 6, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При постановке женщины на учет по беременности рекомендуется отдельно оценить доклинические факторы риска развития ИЦН и факторы риска СПР. Дальнейшее наблюдение вести в группе риска невынашивания беременности с обязательной коррекцией управляемых факторов риска.

2. При выявлении на сроках 19–23 6/7 недель беременности «короткой» шейки матки, врачу ультразвуковой диагностики необходимо произвести оценку дополнительных параметров шейки матки: общая длина цервикального отдела, утеро-цервикальный угол, ширина шейки матки на 1 см выше наружного зева, наличие «сладжа» в околоплодных водах, наличие тонуса нижнего сегмента матки в положении лежа и стоя. Рекомендуется проводить двукратное исследование интенсивность белковой флуоресценции на сроках 20 и 24 недели гестации в целях

переоценки факторов риска и разработки комплекса мероприятий, направленных на предупреждение СПР.

3. При подборе пессария для коррекции ИЦН необходимо ориентироваться на данные ширины шейки матки, измеренной на 1 см выше наружного зева, чтобы избежать патологического отека шейки матки. При ширине шейки матки более 35 мм оптимальным выбором при коррекции является акушерский разгружающий пессарий. В случаях раскрытия внутреннего зева и пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал, при общей длине цервикального отдела 38 (36; 42) мм и длине сомкнутой части цервикального отдела 10 мм и менее оптимальным выбором при коррекции является акушерский разгружающий пессарий, так как коррекция ИЦН цервикальным пессарием сопряжена с усугублением пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал вплоть до их выхода за границы наружного зева из-за «присасывающего» действия пессария. Коррекция ИЦН акушерским разгружающим пессарием приводит к значительному уменьшению утеро-цервикального угла, обладает разгружающим действием на область внутреннего зева и предпочтительна при больших значениях утеро-цервикального угла — 117° и более, в то время как коррекция ИЦН цервикальным пессарием приводит к увеличению длины сомкнутой части цервикального отдела и предпочтительна при «короткой» шейке матки без выраженного пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал.

4. Дальнейшее динамическое наблюдение пациентов с корригированной пессарием ИЦН рекомендуется в соответствии с разработанным алгоритмом не реже одного раза в 4 недели. Обязательным является трансвагинальный ультразвуковой контроль над следующими параметрами шейки матки: общая длина цервикального отдела, длина сомкнутой части цервикального отдела, утеро-цервикальный угол, «сладж», тонус нижнего сегмента матки, смещение пессария, отек шейки матки; проведение бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из влагалища, что позволит контролировать эффективность выбранного метода коррекции, своевременно прогнозировать и предотвращать развитие возможных осложнений.

5. Оценку вероятности развития неблагоприятного исхода беременности у женщин с ИЦН рекомендуется производить согласно разработанной модели прогнозирования СПР по данным до проведения коррекции ИЦН (значение ИБФ цервикальной слизи ≤ 411 у.е., значение УЦУ в положении стоя $\geq 115^\circ$) и данным после проведения коррекции ИЦН пессарием (значение УЦУ $\geq 117^\circ$ на 24-й неделе гестации, уменьшение ДСЧЦО более 4 мм за 4 недели, наличие смещения пессария), наличие «сладжа» в околоплодных водах в любой момент исследования. При значении суммы баллов более 0,16 с чувствительностью 76,5 % и специфичностью 96,4 % данная модель позволяет прогнозировать развитие СПР и рассчитывать предполагаемый срок родов с погрешностью ± 10 (6; 19) дней.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных изданиях для опубликования диссертационных исследований

1. Каплан, Ю. Д. Сравнительный анализ методов диагностики состояния шейки матки во время беременности / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — Т. 51, № 1. — С. 6–13.
2. Каплан, Ю. Д. Роль трансвагинального ультразвукового исследования как метода контроля консервативной коррекции короткой шейки матки цервикальным пессарием / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова, А. Ю. Журавлев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 195–203.
3. Каплан, Ю. Д. Причины невынашивания беременности у женщин с корригированной шейкой матки / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — Т. 54, № 4. — С. 17–21.
4. Каплан, Ю. Д. Позиционный тест при трансвагинальном ультразвуковом исследовании у женщин с физиологическим течением беременности / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. — 2018. — Т. 59, № 1. — С. 14–20.
5. Захаренкова, Т. Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — Т. 62, № 4. — С. 27–32.
6. Каплан, Ю. Д. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, корригированной пессарием / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — Т. 62, № 4. — С. 43–48.

Статьи в научных журналах

7. Каплан, Ю. Д. Клиническое значение биохимических маркеров I триместра беременности для развития несостоятельности шейки матки / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Акушерство. Гинекология. Генетика. — 2016. — Т. 2, № 2. — С. 34–38.
8. Каплан, Ю. Д. Физиологические изменения шейки матки при динамическом трансвагинальном ультразвуковом исследовании в вертикальном положении пациентки / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Акушерство. Гинекология. Генетика. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 5–9.
9. Захаренкова, Т. Н. Влияние микробиоты урогенитального тракта на исход беременности / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // Акушерство. Гинекология. Генетика. — 2019. — Т. 16, № 2. — С. 5–15.

Материалы конференций, съездов, симпозиумов

10. Каплан, Ю. Д. Роль матриксных металлопротеиназ в физиологии шейки матки / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итоговой сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13–14 нояб. 2014 г.: в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель, 2014. — Т. 2. — С. 88–91.

11. Каплан, Ю. Д. Флуоресцентная спектроскопия цервикальной слизи как метод диагностики истмико-цервикальной недостаточности / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя», М., 27–30 сент. 2016 г. / Крокус Экспо; гл. ред.: Г. Т. Сухих [и др.]. — Москва, 2016. — С. 37–38.

12. Каплан, Ю. Д. Прогнозирование несостоятельности шейки матки у первобеременных женщин / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 28 апр. 2016 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель, 2016. — С. 291–293.

13. Каплан, Ю. Д. Анализ причин недонашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 3–4 нояб. 2016 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Элект. Текст. Данные. — Гомель, 2017. — С. 346–349.

14. Каплан, Ю. Д. Сравнительная характеристика методов ультразвукового исследования после коррекции короткой шейки матки пессарием [Электронный ресурс] / Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 28 апр. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — С. 310–311. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Каплан, Ю. Д. Анализ эффективности профилактической и терапевтической коррекции шейки матки во втором триместре беременности / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сессии ГГМУ, Гомель, 3–4 нояб. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель, 2017. — С. 352–355.

16. Коледа, Е. М. Анализ причин преждевременных родов при многоплодии [Электронный ресурс] / Е. М. Коледа, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых,

Гомель, 28 апр. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — С. 359–361. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

17. Авсянникова, К. А. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска восходящего инфицирования [Электронный ресурс] / К. А. Авсянникова, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 28 апр. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — С. 8–10. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

18. Каплан, Ю. Д. Комплексная оценка риска спонтанных преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2017. — Т. 7, № 5. — С. 902–905.

19. Каплан, Ю. Д. Динамическое наблюдение за состоянием шейки матки у пациенток после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 274–275.

20. Каплан, Ю. Д. Физиологические изменения шейки матки во время беременности [Электронный ресурс] / Ю. Д. Каплан // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 нояб. 2018 г. / Гомел. гос. мед. ун-т; А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2018. — С. 186–189. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

21. Авсянникова, К. А. Интраоператорозависимая вариабельность влагалищного исследования шейки матки / К. А. Авсянникова, А. М. Тихомирова, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. X Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 3–4 мая 2018 г. / под. ред. А. Н. Лызикова [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2018. — С. 16–19.

22. Авсянникова, К. А. Субъективность влагалищного исследования шейки матки / К. А. Авсянникова, А. М. Тихомирова, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. X Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 3–4 мая 2018 г. / под. ред. А. Н. Лызикова [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2018. — С. 20–21.

23. Каплан, Ю. Д. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов по данным скрининга первого триместра беременности / Ю. Д. Каплан // Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине: сб. тез. II междунар. междисциплинар. конгр., Минск, 24–26 апр. 2018 г. / Белорус. обществ. мед. объедин.

Репродукции человека; редкол.: О.А. Пересада [и др.]. — Минск, 2018 — С. 31–32.

24. Захаренкова, Т. Н. Роль биоценоза влагалища в развитии спонтанных преждевременных родов у женщин с «короткой» шейкой матки / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29 марта 2019 г. / Профессиональные издания. — Минск, 2019. — С. 21–26.

25. Руснак, А. В. Сравнительный анализ антибиотикочувствительности аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры отделяемого влагалища у беременных [Электронный ресурс] / А. В. Руснак, А. О. Дупак, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г.: в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 79–81. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

26. Поварова, Д. В. Значимость теста Actim Partus у пациенток с «короткой» шейкой матки [Электронный ресурс] / Д. В. Поварова, Ю. Д. Каплан, А. В. Саливончик // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г.: в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 75–77. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

27. Дадон, А. В. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов по данным биохимического скрининга I триместра у пациентов с многоплодием / А. В. Дадон, Л. Г. Конопелько, Ю. Д. Каплан [Электронный ресурс] // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г.: в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель : ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 36–38. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

28. Дупак, А. О. Видовой состав аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры у пациентов гинекологического отделения [Электронный ресурс] / А. О. Дупак, А. В. Руснак, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г.: в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 40–42. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

29. Вовк, А. Н. Пролонгирование беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и корригированной шейкой матки

[Электронный ресурс] / А. Н. Вовк, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г.: в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 24–26. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

30. Белкина, Т. М. Оценка эффективности хирургического метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности [Электронный ресурс] / Т. М. Белкина, И. О. Старостенко, Ю. Д. Каплан // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 2–3 мая 2019 г. : в 8 т. / Гомел. гос. мед. ун-т, редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 12–14. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Инструкция по применению

31. Метод определения состояния шейки матки после использования пессария: инструкция по применению № 142–1217: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 16.03.18 / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан, О. В. Криволапова, Я. Н. Козлова; разработ.: Гомельский гос. ун-т. — Гомель. — 2018. — 13 с.

РЭЗЮМЭ

Каплан Юлія Дзмітрыеўна

Комплексная ацэнка стану шыйкі маткі і дыферэнцыраваная тактыка вядзення цяжарных з істміка-цэрвікальнай недастатковасцю

Ключавыя словы: цяжарнасць, істміка-цэрвікальная недастатковасць, карэкцыя, заўчасныя роды.

Мэта даследавання: распрацаваць дыферэнцыраваны падыход да вядзення цяжарнасці пасля карэкцыі істміка-цэрвікальнай недастатковасці песарыем, на падставе комплекснай ацэнкі стану шыйкі маткі, які дазваляе знізіць пладовыя страты.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыяскапічны, бактэрыялагічны, флуарэсцэнтны, ультрагукавы, гісталагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначаны фактары рызыкі спантаных заўчасных родаў у пацыентаў з ПЦН, выяўленай на 19–23 6/7 тыднях цяжарнасці. Атрыманы новыя вынікі аб фізіялагічных зменах, якія адбываюцца ў шыйцы маткі, на аснове выкарыстання аб'ектыўных метадаў даследавання. Паказана высокая прагнастычная значнасць даследавання пацыентаў ў вертыкальным стане. Атрыманы новыя ультрагукавыя маркеры рызыкі спантаных заўчасных родаў, што значна паляпшае іх прагноз. Упершыню праведзена ацэнка і вызначаны рэферэнсныя значэнні інтэнсіўнасці лазеріндуцыраванай флуарэсцэнцыі бялковай фракцыі цэрвікальнай слізі і паказана роля сакраторнай функцыі экзацэрвікса ў генэзе заўчасных родаў. Упершыню праведзена дынамічнае трансвагінальнае ультрагукавое даследаванне параметраў шыйкі маткі пасля праведзенай карэкцыі істміка-цэрвікальнай недастатковасці і вызначаны прагнастычныя параметры яе эфектыўнасці. Даследавана частата і характар ускладненняў пасля карэкцыі ПЦН з выкарыстаннем песарыя. На аснове наяўных вынікаў распрацаваны алгарытм назірання за пацыентамі з істміка-цэрвікальнай недастатковасцю пасля карэкцыі песарыем.

Ступень выкарыстання: распрацавана і ўведзена ў практычную ахову здароўя інструкцыя аб скарыстанні «Метад вызначэння стану шыйкі маткі пасля выкарыстання песарыя».

Галіна прымянення: акушэрства, гінекалогія, функцыянальная дыягностыка, педыятрыя.

РЕЗЮМЕ

Каплан Юлия Дмитриевна

Комплексная оценка состояния шейки матки и дифференцированная тактика ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью

Ключевые слова: беременность, истмико-цервикальная недостаточность, коррекция, преждевременные роды

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к ведению беременности после коррекции истмико-цервикальной недостаточности пессарием, на основании комплексной оценки состояния шейки матки, позволяющий снизить фетоинфантильные потери.

Методы исследования: клинический, бактериоскопический, бактериологический, флуоресцентный, ультразвуковой, гистологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: определены факторы риска спонтанных преждевременных родов у пациентов с ИЦН, выявленной на сроках 19–23 6/7 недель гестации. Получены новые результаты физиологических изменений, происходящих в шейке матки, на основании использования объективных методов исследования. Показана высокая прогностическая значимость исследования пациентов в вертикальном положении. Получены новые ультразвуковые маркеры риска спонтанных преждевременных родов, что значимо улучшает их прогноз. Впервые произведена оценка и определены референсные значения интенсивности лазериндуцированной флуоресценции белковой фракции цервикальной слизи и показана роль секреторной функции экзоцервикса в генезе преждевременных родов. Впервые проведено динамическое трансвагинальное ультразвуковое исследование параметров шейки матки после проведенной коррекции истмико-цервикальной недостаточности и определены прогностические параметры ее эффективности. Изучена частота и характер осложнений после коррекции ИЦН пессарием. На основе имеющихся данных разработан алгоритм наблюдения за пациентами с истмико-цервикальной недостаточностью скорректированной пессарием.

Рекомендации по использованию: разработана и внедрена в практическое здравоохранение инструкция по применению «Метод определения состояния шейки матки после использования пессария».

Область применения: акушерство, гинекология, функциональная диагностика, педиатрия.

SUMMARY

Kaplan Yulia Dmitrievna

Comprehensive assessment of the condition of the cervix and differentiated management of pregnant women with cervical insufficiency

Key words: pregnancy, cervical insufficiency, correction, premature labor

Purpose of the study: to develop a differentiated approach to pregnancy management after correction of cervical insufficiency by pessary, based on a comprehensive assessment of the condition of the cervix, which allows to reduce fetoinfantile losses.

Methods of the study: clinical, bacterioscopic, bacteriological, fluorescent, ultrasound, histological, statistical.

Results and novelty: the risk factors of the spontaneous premature labor for patients with CI at 19–23 6/7 weeks of gestation were determined. We got the new data about physiological changes occurring in the cervix, based on the using of objective research methods. The high prognostic value of the study for the patients in the vertical position was shown. The new ultrasound risk markers for spontaneous preterm labor have been obtained, which significantly improves their prognosis. For the first time, an assessment was made and reference values of the intensity laser-induced fluorescence of the protein fraction cervical mucus were determined and the role of the secretory function of the exocervix in the genesis of preterm labor was shown. For the first time, a dynamic transvaginal ultrasound study for the parameters of the cervix after correction cervical insufficiency was carried out and prognostic parameters of its effectiveness were determined. The frequency and nature of the complications after correction ICI by the pessary was studied. Based on the obtained data, an algorithm for monitoring patients with cervical insufficiency corrected by pessary.

Recommendations for use: Instructions for use “Method for determining the state of the cervix after using the pessary” have been developed and implemented in the practical healthcare.

Applications: obstetrics, gynecology, functional diagnostics, pediatrics.

Научное издание

Каплан Юлия Дмитриевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ
И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ
С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

Подписано в печать 10.02.2020.

Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,4 Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 80 экз. Заказ № 82.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.