

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ



УДК 618.396:618.146-008.64

## ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Л.Д.Белоцерковцева, Л.В.Коваленко, С.Е.Иванников, Г.Т.Мирзоева

## LIMITATIONS OF EARLY DIAGNOSIS OF CERVICAL FAILURE FOR PREVENTING EXTREMELY PREMATURE DELIVERY

L.D.Belotserkovtseva, L.V.Kovalenko, S.E.Ivannikov, G.T.Mirzoeva

Сургутский государственный университет, glav\_kpc@admsurgut.ru

В статье дана оценка эффективности ранней диагностики цервикальной недостаточности и ее коррекции у беременных без клинических симптомов для профилактики сверхранных преждевременных родов. Обследовано 277 беременных без клинических симптомов преждевременных родов с длиной цервикального канала <25 мм, разделенных на группы в зависимости от гестационного возраста на момент выявления: 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup>, в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> и 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup>. Установлено, что женщины с длиной цервикального канала <25 мм в 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> недель беременности имеют более высокий риск самопроизвольного аборта, чем те, у кого это выявилось в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup>. В 115 случаях выявляли плацентарный альфа микроглобулин-1 (ПАМГ-1). Определение ПАМГ-1 в сроке гестации 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> дает важную информацию о перспективах получения жизнеспособного плода. Для коррекции цервикальной недостаточности применялись акушерский пессарий и наложение швов по Макдональду. Основным исходом считали прерывание беременности до 22 недель и роды в сроке 22+0-27+6 недель.

**Ключевые слова:** цервикальная недостаточность, ПАМГ-1, сверхранные преждевременные роды, хирургический серкляж, акушерский серкляжный пессарий

This paper presents the efficiency estimation of early diagnosis of cervical failure (CF) and its correction in pregnant women without clinical symptoms for preventing extremely premature delivery. We examined 277 pregnant women without clinical symptoms of premature delivery, with the cervical canal length of <25 mm, which were divided into groups according to their gestation period: 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup>, 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup>, and 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup> weeks. It is established that women with the cervical canal length of < 25 mm in 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> weeks of pregnancy have greater risk of spontaneous abortion than the same in 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> weeks. In 115 cases some tests were made to detect the presence of placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1). Detection of PAMG-1 in 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> weeks gestation provides very important information about fetal viability. For CF correction we used an obstetric pessary and McDonald cerclage. Termination of pregnancy before 22<sup>nd</sup> week and delivery after 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> weeks were taken as a general outcome.

**Keywords:** cervical failure, PAMG-1, extremely premature delivery, surgical cerclage, obstetric cerclage pessary

### Введение

Преждевременные роды (ПР) — основная проблема перинатологии в мире. Как минимум каждый десятый ребенок (11,1%) рождается раньше положенного срока [1]. ПР являются главной причиной детской смертности во всем мире [2]. Недоношенные дети так же имеют повышенный риск смерти от других причин, особенно от инфекционных осложнений [3]. Эксперты ВОЗ, в зависимости от срока гестации, выделяют сверхранные преждевременные роды (22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup>), ранние преждевременные (28<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup>) и преждевременные роды (34<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup>). При этом дети, рожденные до 24<sup>+0</sup> недель гестации, выживают не более чем в 50%, даже в условиях отделений реабилитации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [1]. Для России актуальность этого вопроса существенно возросла в связи с переходом с января 2012 г. на но-

вые медицинские критерии рождения в соответствии с критериями ВОЗ [4].

Диагностика преждевременных родов сопряжена с определенными трудностями, поскольку симптомы, напоминающие начало преждевременных родов, зачастую встречаются при нормальном течении беременности. Традиционно антенатальный скрининг ПР основан на анализе материнских характеристик, таких как возраст, раса, курение и наличие ПР в анамнезе. Тем не менее система оценки риска с учетом этих факторов имеет низкий уровень выявления и высокую частоту ложноположительных результатов. Длина шейки матки (ШМ), по данным трансвагинального УЗИ, является мощным и информативным прогностическим маркером ПР, более значимым, чем наличие ПР в анамнезе [5-10]. Скрининговое измерение длины цервикального канала матки предупреждает преждевременные роды при наиболее распро-

страненной их причине — цервикальной недостаточности (ЦН), в 30-40% случаев преждевременных родов их причиной становится укорочение ШМ менее чем на 25 мм [11,12].

Приказ МЗ РФ №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”» устанавливает порядок проведения скринингового ультразвукового обследования во время беременности: в I триместре — с 11 до 14 недель гестации, во II триместре — с 18 до 21 недели и в III триместре — с 30 до 34 недель гестации. Таким образом, диагностика ЦН должна проводиться уже в самом начале второго триместра беременности [13].

*Цель работы:* оценка эффективности ранней диагностики ЦН и ее коррекции у беременных без клинических симптомов для профилактики сверхранных преждевременных родов.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Сургутского клинического перинатального центра (СКПЦ) за период с января 2011 по декабрь 2013 г. СКПЦ — крупное учреждение здравоохранения с ежегодным количеством родов более 9000. Доля преждевременных родов за 2013 г. составила 6,1%.

В исследование включено 277 беременных без клинических симптомов преждевременных родов, с диагностированной ЦН (длиной цервикального канала <25 мм) в разные сроки беременности: 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> ( $n = 60$ ), в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> ( $n = 147$ ) и в 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup> ( $n = 70$ ).

Критериями исключения из исследования являлись наличие многоплодной беременности, преждевременное излитие вод, начало преждевременных родов, плод с аномалиями развития или ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий.

При выявлении укорочения цервикального канала при скрининговом УЗИ беременные направлялись в СКПЦ для дальнейшей оценки. Оценка состояния шейки матки проводилась сертифицированными специалистами на ультразвуковом аппарате Voluson E8 с трансвагинальным мультисекторным датчиком по общепринятой методике. При подтверждении ЦН беременных госпитализировали для дальнейшего наблюдения и лечения. УЗИ с измерением длины цервикального канала проводилось всем пациенткам начиная с 14 недель каждые 2 недели. Оценивалась длина сомкнутой части цервикального канала и состояние внутреннего зева.

Срок беременности определяли по последней менструации и подтверждали по УЗИ, или только на основании УЗИ, если результаты ультразвукового определения срока гестации отличались от менструального срока более чем на 3 дня. Гестационный срок установления диагноза ЦН определялся как самый ранний гестационный срок, в котором была диагностирована длина цервикального канала менее 25 мм.

Спонтанное начало преждевременных родов определяли наличием регулярных сокращений матки как минимум два раза каждые 10 минут одновременно со структурными изменениями шейки матки до 37 полных недель беременности. Сверхранными прежде-

временными родами считали роды от 22<sup>+0</sup> до 27<sup>+6</sup> недель беременности.

У всех беременных изучался анамнез и проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование с целью выявления урогенитальной инфекции (микроскопия отделяемого влагалища и цервикального канала, мазка на флору, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала). Применяли диагностические системы, пока еще отсутствующие в широкой клинической практике: для типирования бактерий — молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени (тест «Фемофлор»).

С учетом полученных данных принималось решение о методе цервикального серкляжа. При диагностике ЦН у беременных безотягощенного анамнеза применялась коррекция цервикальной недостаточности с помощью силиконового серкляжного акушерского pessaria фирмы «Dr. Arabin» в сроки от 14 до 28 недель гестации.

При выявлении цервикальной недостаточности у беременных высокого риска проводилась хирургическая коррекция наложением швов по Макдональду. Беременными высокой степени риска считали тех, у кого по данным анамнеза отмечался хотя бы один из следующих факторов риска: преждевременные роды до 37 недель, самопроизвольный аборт после 14 недель, ЦН, требовавшая коррекции в прошлых беременностях.

При подозрении на преждевременное излитие околоплодных вод, при выраженном маловодии, перед проведением хирургического серкляжа или длине цервикального канала менее 15 мм, с целью исключения микроразрывов плодного пузыря и просачивания околоплодных вод проводился AmniSure® ROM Test. Данный тест основан на выявлении белка плацентарного альфа микро-глобулина-1 (ПАМГ-1). В своей работе определение ПАМГ-1 мы проводили с помощью тест-системы Amni Sure® ROM Test (Amni Sure International LLC, Бостон, Массачусетс).

ПАМГ-1 — органоспецифический антиген плаценты, описанный впервые Д.Д.Петруниным и соавт. в 1975 г. Его концентрация в амниотической жидкости составляет 2000-25000 нг/мл. Тест на определение ПАМГ-1 имеет очень низкий порог чувствительности (5 нг/мл), что позволяет получать достоверные результаты даже при неочевидном разрыве плодных оболочек [14]. Чувствительность метода — около 99%, специфичность — 87,5-100% [15].

Хирургическую коррекцию проводили при соблюдении следующих условий:

— Срок гестации от 14<sup>+0</sup> до 24<sup>+0</sup> недель беременности.

— Отсутствие воспалительного процесса половых путей.

— Использование токолиза (микронизированный прогестерон или нифедипин или индометацин).

— Надлежащее размещение швов >1,5 см от наружного зева.

— Проведение антибиотикопрофилактики.

— Проведение серкляжа с использованием атравматичного шовного материала (мерсиленовые ленты).

— Наличие информированного согласия пациентки.

Основным исходом считали роды в сроке 22-27<sup>+6</sup> недель и прерывание беременности при сроке менее 22<sup>+0</sup> недель. Ко вторичным исходам относили преждевременные роды в сроке 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>, 32<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> недель гестации, срочные роды, а также вес плода при рождении и число дней лечения в ОРИТН и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН и НД).

Межгрупповые сравнения проводили с использованием точного критерия Фишера для количественных переменных, для качественных переменных использовали хи-квадрат тест. Кроме того, вычисляли относительный риск и 95%-й доверительный интервал.

Для сравнения ИДР в различных группах и длительности лечения новорожденных в ОРИТН и в ОПН и НД вычисляли медиану и межквартильный интервал. Значение  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое. Математические расчеты проводились при помощи программы MS Excel.

### Результаты и обсуждение

За время проведения исследования выявлено 277 беременных, соответствующих критериям включения в исследование. Укорочение цервикального канала выявилось в разные сроки беременности у следующего числа женщин: у 60 — в сроке 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup>; у 147 — в сроке 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> и у 70 женщин — в сроке 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup> недель гестации.

Демографические и клинические характеристики беременных, включенных в исследование, представлены в табл.1. Средний возраст пациенток

составил около 30 лет и существенно не отличался между группами. Количество беременных с дефицитом массы тела составило около 5% и было сходным в группах сравнения. Достоверных различий по паритету между сравниваемыми группами не выявлено. В то же время обращают на себя внимание значительно более высокие показатели частоты преждевременных родов в анамнезе, привычного невынашивания и частоты позднего выкидыша в анамнезе среди беременных первой группы. Выявленные факторы риска указывают на то, что раннее появление цервикальной недостаточности имеет тесную связь с отягощенным анамнезом.

В табл.2 представлены результаты изучения взаимосвязи между способами коррекции ЦН, выявленной в различные сроки беременности. Выявление цервикальной недостаточности уже при первом скрининговом исследовании ставит перед врачом вопрос о дальнейшей тактике ведения. Опыт нашего центра демонстрирует, что коррекция ЦН в сроке 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> может приводить к вынашиванию беременности до доношенного срока более чем у двух третей беременных. Рождение детей в сроки 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> происходило всего лишь у каждой двадцатой пациентки. Использование акушерского пессария и хирургическая коррекция имеют сходную эффективность.

При этом отсутствие коррекции из-за отказа женщины от проведения процедуры или наличия противопоказаний в 80% случаев заканчивается прерыванием беременности на сроке менее 22 недель. Шанс прерывания беременности до 22 недель гестации значительно ниже при проведении коррекции ЦН — 12,5% против 80% (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,003-0,44), различия статистически достоверны.

Таблица 1  
Демографические и клинические характеристики беременных, включенных в исследование

	Срок гестации на момент включения в исследование			Вероятность различий, $p$
	14 <sup>+0</sup> -17 <sup>+6</sup> ( $n = 60$ )	18 <sup>+0</sup> -21 <sup>+6</sup> ( $n = 147$ )	22 <sup>+0</sup> -24 <sup>+6</sup> ( $n = 70$ )	
Возраст (лет)	31 ( $\pm 5,1$ )	28 ( $\pm 4,9$ )	27 ( $\pm 4,6$ )	$>0,05$
Курящие	4 (6,6)	8 (5,4)	4 (5,7)	$>0,05$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,6 ( $\pm 4,9$ )	22,3 ( $\pm 4,9$ )	22,3 ( $\pm 3,5$ )	$>0,05$
ИМТ<18	3 (5,0)	6 (4,1)	4 (5,7)	$>0,05$
Нерожавшие	27 (45,0)	81 (55,1)	42 (60,0)	$>0,05$
Преждевременные роды в анамнезе	11 (18,3)	13 (8,8)	3 (4,2)	$<0,05^*$
Привычное невынашивание	17 (28,3)	5 (3,4)	4 (5,7)	$<0,01^*$
Поздний выкидыш в анамнезе	19 (31,6)	11 (7,4)	3 (4,2)	$<0,01^*$
Выскабливание полости матки в анамнезе	42 (70)	103 (70,1)	49 (70)	$>0,05$
Длина ЦК при постановке диагноза	19,2 ( $\pm 5,1$ )	19,1 ( $\pm 5,8$ )	19,4 ( $\pm 5,8$ )	$>0,05$
Срок беременности при постановке диагноза	16,1 ( $\pm 1,4$ )	20,0 ( $\pm 1,1$ )	23,3 ( $\pm 1,0$ )	$<0,05^{**}$

Данные приведены в виде средних (среднеквадратичное отклонение) или как  $n$  (%);

\* различия достоверны между группой 1 и группами 2 и 3;

\*\* различия достоверны между всеми сравниваемыми группами.

Таблица 2

Соотношение между сроком родоразрешения и способом коррекции ЦН, выявленной в различные сроки беременности

Срок родоразрешения	ЦН, выявленная в сроки 14 <sup>+0</sup> -17 <sup>+6</sup>			ОШ (95% ДИ)
	Акушерский пессарий (n = 24)	Хирургическая коррекция (n = 31)	Отсутствие коррекции (n = 5)	
<22	3 (12,5)	2 (6,5)	4 (80)	<b>0,04 (0,003-0,44)</b>
22-27 <sup>+6</sup>	1 (4,2)	2 (6,5)	0	0,7 (0,03-19,7)
28-31 <sup>+6</sup>	1 (4,2)	1 (3,2)	0	0,7 (0,03-19,7)
32-36 <sup>+6</sup>	4 (16,7)	5 (16,1)	0	2,4 (0,11-51,9)
>37	15 (62,5)	21 (66,7)	1 (20)	6,67 (0,64-69,3)
ЦН, выявленная в сроки 18 <sup>+0</sup> -21 <sup>+6</sup>				
	Акушерский пессарий (n = 91)	Хирургическая коррекция (n = 42)	Отсутствие коррекции (n = 14)	
<22	3 (3,3)	0	4 (28,6)	<b>0,09 (0,02-0,44)</b>
22-27 <sup>+6</sup>	8 (8,8)	3 (7,1)	2 (14,3)	0,58 (0,11-3,05)
28-31 <sup>+6</sup>	7 (7,7)	3 (7,1)	0	2,57 (0,14-47,5)
32-36 <sup>+6</sup>	8 (8,8)	3 (7,1)	3 (21,4)	0,35 (0,08-1,53)
>37	66 (72,5)	33 (78,7)	4 (28,6)	<b>6,60 (1,90-22,98)</b>
ЦН, выявленная в сроки 22 <sup>+0</sup> -24 <sup>+6</sup>				
	Акушерский пессарий (n = 43)	Хирургическая коррекция (n = 25)	Отсутствие коррекции (n = 2)	
22-27 <sup>+6</sup>	0	0	1 (50)	<b>0,01 (0,0003-0,42)</b>
28-31 <sup>+6</sup>	4 (9,3)	2 (8)	0	0,57 (0,02-13,8)
32-36 <sup>+6</sup>	6 (14)	2 (8)	0	0,87 (0,04-20,2)
>37	33 (76,7)	21 (84)	1 (50)	3,3 (0,19-57,7)

Данные приведены в виде n (%).

ОШ и 95% ДИ рассчитано между акушерским пессарием и отсутствием коррекции (достоверных различий между разными способами коррекции не выявлено).

Выявление цервикальной недостаточности в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> недель гестации и начало ее коррекции приводит к увеличению частоты рождения доношенных детей до 78,6%, также демонстрируя сходную эффективность различных методов. Различия в результатах не имеют статистически достоверной разницы, но имеется тенденция к увеличению доли срочных родов, при использовании хирургической коррекции.

При отсутствии коррекции ЦН количество самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 22 недель составляет 28,6%. Таким образом, при использовании коррекции ЦН достоверно реже происходит прерывание беременности до 22 недель гестации — 3,3% против 28,6% (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,02-0,44). В то же время количество родов в срок при проведении коррекции ЦН встречается достоверно чаще — 72,5% против 28,6% (ОШ 6,60; 95% ДИ 1,90-22,98).

В дальнейшем при выявлении цервикальной недостаточности в сроке беременности 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup> недель тенденция сохранялась. Количество срочных родов увеличивалось до 84%, при этом случаи родоразрешения в сроке менее 28 недель гестации встречались только в группе без проведения коррекции.

Полученные нами данные не выявили зависимости между сроком диагностики ЦН и количеством сверхранных преждевременных родов, однако отмечена тенденция к увеличению количества срочных родов при увеличении срока гестации, в котором установлен диагноз цервикальной недостаточности. Улучшение результатов представляется вполне закономерным, так как возникновение осложнения произошло в более позднем сроке гестации.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что более раннее выявление цервикальной недостаточности снижает вероятность рождения доношенного ребенка, в то же время отсутствие мер по коррекции ЦН делает ситуацию более драматичной.

В табл.3 представлены данные зависимости массы плода от срока выявления цервикальной недостаточности и способа ее коррекции. Вес новорожденного — один из ключевых факторов, влияющих не только на длительность лечения в ОРИТН, но и на перинатальную заболеваемость и смертность. Вес новорожденных четко коррелирует со сроком гестации и подтверждает выводы, сделанные на основе оценки срока родоразрешения.

Исходы для плода при различных способах коррекции ЦН

	Вес плода, г				
	<500	500—999	1000—1499	1500—1999	>1999
ЦН, выявленная в 14 <sup>+0</sup> -17 <sup>+6</sup>					
Акушерский пессарий (n = 24)	3 (12,5)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	18 (75)
Хирургическая коррекция (n = 31)	2 (6,5)	1 (3,2)	2 (6,5)	1 (3,2)	25 (80,6)
Отсутствие коррекции (n = 5)	4 (80)	0	0	0	1 (20)
Количество дней, проведенных в ОРИТН и ОПН и НД	0	0	60 (50-63)	24 (20-24)	11 (8-16)
Аntenатальная гибель плода	0	2(1000‰)	0	0	0
ЦН, выявленная в 18 <sup>+0</sup> -21 <sup>+6</sup>					
Акушерский пессарий (n = 91)	3 (3,3)	6 (6,6)	6 (6,6)	4 (4,4)	72 (79,1)
Хирургическая коррекция (n = 42)	1 (2,4)	2 (4,8)	1 (2,4)	2 (4,8)	36 (85,7)
Отсутствие коррекции (n = 14)	4 (28,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	0	7 (50)
Количество дней, проведенных в ОРИТН и ОПН и НД	0	99 (90-110)	45 (41-50)	18 (16-34)	8 (5-10)
Аntenатальная гибель плода	0	3 (300‰)	0	0	0
Поздняя неонатальная смертность	0	1 (100‰)	1 (125‰)	0	0
ЦН, выявленная в 22 <sup>+0</sup> -24 <sup>+6</sup>					
Акушерский пессарий (n = 43)	0	0	1 (2,3)	4 (9,3)	38 (88,4)
Хирургическая коррекция (n = 25)	0	0	1 (4,0)	1 (4,0)	23 (92)
Отсутствие коррекции (n = 2)	0	1 (50)	0	0	1 (50)
Количество дней, проведенных в ОРИТН и ОПН и НД	0	109 (109-109)	55 (48-59)	27 (22-30)	7(6-9)

Данные приведены в виде n (%); длительность лечения представлена как медиана (межквартильный интервал).

Использование коррекции цервикальной недостаточности в сроках 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> недель более чем в 75% случаев заканчивается рождением ребенка массой более 1999 г, что практически соответствует срочным родам и имеет благоприятные исходы для новорожденных. При выявлении и коррекции цервикальной недостаточности в сроке 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> недель неблагоприятные исходы зарегистрированы при рождении детей массой 500-999 грамм: два случая антенатальной гибели плода (4,2% и 3,2%, при коррекции ЦН с помощью акушерского пессария и хирургической коррекции соответственно). В остальных случаях лечение в условиях ОРИТН и ОПН и НД имело благоприятный результат.

При выявлении цервикальной недостаточности в сроке 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> наиболее сложная ситуация складывается при рождении ребенка массой 500—999 г: три случая антенатальной гибели плода и один случай поздней неонатальной смертности, несмотря на длительное (более 200 суток) лечение в ОРИТН. Также один случай поздней неонатальной смертности зарегистрирован среди восьми детей, имеющих массу при рождении 1000-1499 грамм.

В остальных весовых категориях лечение в ОРИТН, а затем в ОПН и НД имело положительные результаты. При этом длительность лечения имеет сильную прямую корреляционную связь с массой плода при рождении.

В тех случаях, когда цервикальная недостаточность диагностировалась в сроке 22<sup>+0</sup>-25<sup>+6</sup> недель гестации, случаев перинатальной смертности не зарегистрировано. В то же время следует отметить, что длительность пребывания детей в ОРИТН, а также в ОПН и НД, не зависит от срока диагностики ЦН, а зависит от массы плода при рождении.

Выявление случаев антенатальной гибели плода и поздней неонатальной смертности зарегистрировано в тех ситуациях, когда ЦН диагностировалась в сроке менее 22 недель. Это не только подтверждает тезис о том, что раннее возникновение заболевания свидетельствует о его значительной степени тяжести, но и ставит вопрос о необходимости дифференцировки тех случаев, когда на данном этапе развития мы не в состоянии помочь. Выявление группы беременных, у которых роды произойдут в сроки 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> недель, только с помощью изучения анамнеза или данных УЗИ не всегда возможно, поэтому в своей работе мы пытаемся найти дополнительные критерии, позволяющие принимать правильные решения.

По данным зарубежной литературы, исследования, сочетающие трансвагинальное УЗИ и биохимические маркеры спонтанных преждевременных родов, могут увеличить наше понимание механизма синдрома ПР и обеспечить более индивидуализированный и биологически целенаправленный подход к профилактике преждевременных родов. Диагноз на-

чала преждевременных родов может быть уточнен с помощью определения фетального фибронектина в шейечно-влагалищном секрете [16]. Однако отсутствие в нашей стране сертифицированных тестов, позволяющих определять фибронектин плода, заставляет искать новые способы диагностики ранних преждевременных родов.

Существуют данные о том, что увеличение ПАМГ-1 в шейечно-влагалищном секрете может свидетельствовать и о риске преждевременных родов [17].

Включенным в исследование женщинам определение ПАМГ-1 проведено 115 раз в сроки беременности от 14<sup>+0</sup> до 24<sup>+6</sup>. В зависимости от результатов теста с учетом данных анамнеза и УЗИ решался вопрос о возможности дальнейшего пролонгирования беременности и выборе метода коррекции цервикальной недостаточности. В табл.4 приведены сравнительные данные о сроке родоразрешения и интервале тест-роды среди беременных с ЦН при наличии положительного и отрицательного результатов теста на ПАМГ-1.

Из 115 исследований теста в 25 случаях у беременных с ЦН получен положительный результат, и в 80% они родили до 28<sup>+0</sup> недель гестации. У 90 беременных с ЦН получен отрицательный результат, и 70% из них родили в срок.

Таблица 4

Срок родоразрешения при положительном и отрицательном результатах теста на выявление ПАМГ-1 у беременных с ЦН

Проведение теста в 14 <sup>+0</sup> -21 <sup>+6</sup>			
Срок родоразрешения	Положительный результат (n = 19)	Отрицательный результат (n = 47)	P
< 22 <sup>+0</sup>	14 (73,7)	3 (6,4)	<0,0001
22 <sup>+0</sup> -27 <sup>+6</sup>	3 (15,8)	3 (6,4)	0,465
28 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup>	1 (5,3)	10 (21,3)	0,224
≥37 <sup>+0</sup>	1 (5,3)	31 (66,0)	<0,0001
Интервал тест-роды (дни)	7 (3-15)	133 (75-147)	<0,0001
Проведение теста в 22 <sup>+0</sup> -24 <sup>+6</sup>			
Срок родоразрешения	Положительный результат (n = 6)	Отрицательный результат (n = 43)	P
22 <sup>+0</sup> -27 <sup>+6</sup>	3 (50)	2 (4,7)	0,007
28 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup>	2 (33,3)	9 (20,9)	0,877
≥37 <sup>+0</sup>	1 (16,7)	32 (74,4)	0,018
Интервал тест-роды (дни)	6 (2-54)	93 (77-111)	<0,0001

Данные приведены в виде n (%).

Интервал тест-роды представлен как медиана (межквартильный интервал).

Выявление положительного результата теста на ПАМГ-1 у беременных с цервикальной недостаточностью в сроке 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> недель сопровождалось прерыванием беременности до 22 недель гестации в 73,7% против 6,4% у беременных с отрицательным результатом ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, родоразрешение в сроке 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> недель также происходило чаще (15,8% против 6,4%) среди беременных с положительным результатом теста ПАМГ-1.

Таким образом, при наличии положительного результата теста на ПАМГ-1 в сроке 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> у беременных с ЦН в 10 раз чаще происходит прерывание беременности до 22 недель беременности. Несмотря на то, что прерывание беременности до 22 недель гестации является неблагоприятным исходом, оно позволяет медицинскому учреждению избежать больших материальных затрат, связанных с проведением реанимационных мероприятий глубоко недоношенным детям, и уменьшить моральные страдания родителей из-за неоправданных ожиданий благоприятного исхода там, где его вероятность минимальна. Так же в два раза чаще происходит рождение недоношенных детей до 28 недель гестации. Интервал тест-роды у данных категорий беременных имеет достоверные различия по сравнению с беременными имеющими отрицательный результат теста: 7 дней против 133 ( $p < 0,001$ ).

При наличии отрицательного результата теста родоразрешение в сроке 28<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> (поздние преждевременные роды) происходило значительно чаще — 20% против 4,5%. При этом количество родов в доношенном сроке достоверно отличалось (62% против 4,5%,  $p < 0,0001$ ).

Определение ПАМГ-1 в сроке беременности 22<sup>+0</sup>-24<sup>+6</sup> позволяет сделать выводы о том, что положительный результат теста коррелирует с меньшим гестационным сроком на момент родов. У пациенток с положительным результатом теста интервал тест-роды был достоверно меньше, чем при отрицательном результате теста (6 дней против 93 дней,  $p < 0,0001$ ), как следствие, и вероятность родов в сроке 22<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> почти в 10 раз выше (50% против 4,7%). При наличии отрицательного результата, напротив, вероятность родов в срок выше в 4,5 раза (74,4% против 16,7%,  $p = 0,018$ ).

#### Заключение

Ультразвуковое измерение длины цервикального канала позволяет диагностировать признаки ЦН после 14 недель гестации. Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее (14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup>) выявление признаков ЦН без ее коррекции сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности до 22 недель в 80% случаев, а при выявлении признаков ЦН в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> это происходит в 28,6%.

Ранняя коррекция ЦН в виде цервикального серкляжа или использования акушерского пессария — эффективная технология, позволяющая достоверно снижать частоту самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель и увеличивать частоту срочных родов. Коррекция ЦН, выявленной в сроки 14<sup>+0</sup>-17<sup>+6</sup> и в 18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup>, достоверно уменьшает количество прерываний беременности до 22 недель гестации

(12,5% против 80%; ОШ 0,04; 95% ДИ 0,003-0,44; и 3,3% против 28,6%; ОШ 0,09; 95% ДИ 0,02-0,44). Данных о достоверном влиянии на частоту сверхранных преждевременных родов не получено.

У беременных с ЦН в сроке 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> при положительном результате теста на ПАМГ-1 интервал тест-роды достоверно меньше по сравнению с беременными, имеющими отрицательный результат теста: 7 дней против 133 (p<0,001). Таким образом, использование теста на ПАМГ-1 в сроке гестации 14<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> может дать дополнительную информацию о перспективах получения жизнеспособного плода, важную для принятия решения о вынашивании беременности или отказе от вынашивания.

Исследование ПАМГ-1 — перспективный метод в отношении профилактики сверхранных преждевременных родов, и на сегодняшний день заслуживает дальнейшего изучения.

1. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *Lancet*. 2012. Vol.379. P.2162-2172.
2. Liu L., Johnson H., Cousens S. et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 // *Lancet*. 2012. Vol.379. P.2151-2161.
3. Lawn J.E., Kerber K., Enweronu-Laryea C., Cousens S. 3.6 million neonatal deaths - what is progressing and what is not? // *Semin. Perinatol*. 2010. Vol.34. P.371-386.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
5. Owen J., Yost N., Berghella V. et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth // *DJAMA*. 2001. Vol.286. №11. P.1340-1358.
6. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. URL: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>
7. Vaisbuch E., Romero R., Erez O. et al. Clinical significance of early (<20 weeks) vs. late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester // *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2010. Vol.36. P.471-481.
8. Facco F.L., Simhan H.N. Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history // *Obstet. Gynecol*. 2013. Vol.122. N 4. P. 858-862.
9. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение: Клиническое руководство / Под ред. А.Н.Стрижакова, А.И.Давыдова, И.В.Игнатко, Л.Д.Белоцерковцевой. М., 2011. 72 с.
10. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Мирзоева Г.Т. Факторы риска формирования истмико-цервикальной недостаточности, приводящие к преждевременным родам // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2014. №2 (20). С.26-30.
11. Crane J.M.G., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review // *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol.31. P.579-587.
12. Привычная потеря беременности: учеб.-метод. пособие / Под ред. Л.Д.Белоцерковцевой, А.Э.Каспаровой, Л.В.Коваленко. Сургут: ИЦ СурГУ, 2014. 50 с.
13. Стандарт специализированной медицинской помощи при преждевременных родах: Приказ Минздрава России от 07 ноября 2012 года №592н. Приложение.
14. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor bindin protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and notrazine test to diagnose pre-mature rupture of membranes in pregnancy // *J. Perinat. Med*. 2010. Vol.38. №6. P.609-612.
15. Mittal P., Romero R., Soto E. et al. A role for placental alpha-microglobulin-1 in the identification of women with a sonographic short cervix at risk for spontaneous rupture of membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2009. Vol.201. №6, Suppl. P.196-197.

16. Berghella V., Hayes E., Visintine J., Baxter J.K. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. №4. CD006843
17. Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А. Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек - устаревшее и актуальное // *StatusPraesens*. 2014. №3 (20). С.103-109.

#### References

1. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 2162-2172.
2. Liu L., Johnson H., Cousens S., Perin J. et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 2151-2161.
3. Lawn J.E., Kerber K., Enweronu-Laryea C., Cousens S. 3.6 million neonatal deaths - what is progressing and what is not? *Seminars in Perinatology*, 2010, vol. 34, pp. 371-386.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation "On the medical criteria of birth and on the form of a birth certificate and its release" №1687n enacted December 27, 2011 (revised September 2, 2013)].
5. Owen J., Yost N., Berghella V., Thom E. et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *DJAMA*, 2001, vol. 286, no. 11, pp. 1340-1358.
6. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>
7. Vaisbuch E., Romero R., Erez O., Kusanovic J.P. et al. Clinical significance of early (<20 weeks) vs. late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 36, pp. 471-81.
8. Facco F.L., Simhan H.N. Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history. *Obstetrics & Gynecology*, 2013, vol. 122, no. 4, pp. 858-862.
9. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Ignatko I.V., Belotserkovtseva L.D., eds. *Nevynashivanie beremennosti: patogenez, diagnostika, lechenie: Klinicheskoe rukovodstvo* [Recurrent pregnancy loss: pathogenesis, diagnosis, treatment. Clinical guidelines]. Moscow, 2011. 72 p.
10. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Mirzoeva G.T. Faktory riska formirovaniia istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti, privodiashchie k prezhdevremennym rodam [Risk factors of cervical incompetens that lead to premature birth]. *Vestnik SurGU. Medicina*, 2014, no. 2 (20), pp. 26-30.
11. Crane J.M.G., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008, vol. 31, pp. 579-587.
12. Belotserkovtseva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. *Privychnaia poteria beremennosti: uchebno-metodicheskoe posobie* [Recurrent pregnancy loss. Study guide]. Surgut, SurGU Publ., 2014. 50 p.
13. Standart spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri prezhdevremennykh rodakh: Priказ Minzdrava Rossii ot 07 noiabria 2012 goda №592n. Prilozhenie [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "Specialized medical care standard in premature delivery" enacted November 7, 2012. Addendum].
14. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor bindin protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and notrazine test to diagnose pre-mature rupture of membranes in pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*, 2010, vol. 38, no. 6, pp. 609-612.
15. Mittal P., Romero R., Soto E. et al. A role for placental alpha-microglobulin-1 in the identification of women with a sonographic short cervix at risk for spontaneous rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, vol.201, no.6 (suppl.), pp.196-197.
16. Berghella V., Hayes E., Visintine J., Baxter J.K. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, no. 4, doi: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
17. Fatkullin I.F., Munavirova A.A. Diagnostika prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek - ustarevshee i aktual'noe [Diagnosis of premature development of fetal membranes: obsolete and latest]. *StatusPraesens*, 2014, no. 3 (20), pp. 103-109.