

Оригинальная статья
@ Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Надвикова Т.В., 2021
УДК: 618.3:618.146-002
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, И.В. Курносенко, Т.В. Надвикова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Формирование истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в 80% ассоциируют с интраамниальным воспалением, это является предметом обсуждения новых механизмов патогенеза преждевременного ремоделирования шейки матки. Представляет интерес изучение взаимосвязи ИЦН с внутриматочной и цервиковагинальными инфекциями во время беременности и их влияния на течение и исходы беременности, что послужило целью нашего исследования. **Методы.** В проспективное когортное исследование вошли 100 беременных женщин с ИЦН, взятых методом сплошной выборки. Всем пациенткам в момент манифестации ИЦН было проведено клинико-лабораторное обследование, направленное на диагностику цервиковагинальных инфекций, по результатам которого беременные были разделены на 2 группы: первую группу составили 72 женщины с ИЦН и цервиковагинальными инфекциями, вторую группу — 28 женщин с ИЦН и нормоценозом влагалища. **Результаты.** Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте невынашивания беременности в анамнезе, экстрагенитальной патологии и частоте осложнений настоящей беременности выявлено не было. Внутриматочная инфекция во время беременности у пациенток 1 группы наблюдалась в 4 раза чаще, составляя 55,6% (40) против 14,3% (4) во 2 группе (ОР=3,9, 95% ДИ=1,5-9,9, $p<0,001$). Преждевременные роды достоверно чаще были у женщин 1 группы, составив 62,5% (45), во 2 группе — 28,6% (8). Случаи перинатальной смертности наблюдались только в 1 группе, составив 97% (7). У детей от женщин 1 группы чаще возникали осложнения раннего неонатального периода, обусловленные прежде всего недоношенностью. Кроме этого, ВУИ у новорожденных диагностировалась в 10 раз чаще в 1 группе, достигая 38,8% (26) случаев, по сравнению со 2 группой — 3,6% (1) (ОР=10,87, 95% ДИ=1,55-76,22, $p<0,001$). **Дискуссия.** Перинатальные исходы у женщин с ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями, характеризуются большей частотой преждевременных родов и ВУИ новорожденного, чем у пациенток с ИЦН без инфекционных процессов влагалища и шейки матки.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, цервиковагинальные инфекции, внутриматочная инфекция, преждевременные роды.

Цитирование: Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями: особенности течения беременности и перинатальные исходы / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, И. В. Курносенко, Т. В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 23-29. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29.

Cite as: Isthmico-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections: features of the course of pregnancy and perinatal outcomes / V. F. Dolgushina, E. S. Alikhanova, I. V. Kurnosenko, T. V. Nadvikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 23-29. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29.

Рукопись поступила: 23.03.2021. Принята в печать: 01.04.2021.

ISTHMICO-CERVICAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CERVICOVAGINAL INFECTIONS: FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, I.V. Kurnosenko, T.V. Nadvikova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The formation of isthmic-cervical insufficiency (ICI) in 80% is associated with intraamniotic inflammation, this is the subject of discussion of new mechanisms of the pathogenesis of premature cervical remodeling. In this regard, it is of interest to study the relationship of ICS with intrauterine and cervicovaginal infections during pregnancy and their impact on the course and outcomes of pregnancy, which was the purpose of our study. **Methods.** A prospective cohort study included 100 pregnant women with ICI, taken by a continuous sample. All patients at the time of ICI manifestation underwent a comprehensive clinical and laboratory examination aimed at diagnosing cervicovaginal infections, according to the results of which the pregnant women were divided into 2 groups: the first group consisted of 72 women with ICI and cervicovaginal infections, the second group — 28 women with ICI and normocenosis of the vagina. **Results.** There were no significant differences between the compared groups in terms of the history of miscarriage, extragenital pathology and the frequency of complications of this pregnancy. Intrauterine infection during pregnancy in patients of group 1 was observed 4 times more often, being 55.6% (40) versus 14.3% (4) in group 2 (RR = 3.9, 95% CI = 1.5-9.9, p <0.001). Preterm birth was significantly more frequent in women of group 1, accounting for 62.5% (45), in group 2 — 28.6% (8). Perinatal mortality cases were observed only in group 1, amounting to 97‰ (7). In children from women in group 1, complications of the early neonatal period were more common, primarily due to prematurity. In addition, IUI in newborns was diagnosed 10 times more often in group 1, reaching 38.8% (26) of cases, compared with group 2 — 3.6% (1) (RR = 10.87, 95% CI = 1.55-76.22, p <0.001). **Discussion.** Perinatal outcomes in ICI associated with cervicovaginal infections are characterized by the presence of perinatal mortality, a higher incidence of preterm birth and IUI of the newborn than in women with ICI without cervicovaginal infection.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, cervicovaginal infections, intrauterine infection, preterm birth.

ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — одна из ведущих причин преждевременных родов. Беременность, осложненная ИЦН, заканчивается преждевременно в 44-57% случаев, а частота рождения детей с экстремально низкой массой тела достигает 38,8% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Ситуацию с недоношенностью при беременности, осложненной ИЦН, усугубляет высокая частота ВУИ, которая диагностируется у 37,5% новорожденных, а при экстремально ранних преждевременных родах увеличивается до 53% случаев [8, 9].

Долгое время в патогенезе ИЦН основную роль отводили снижению концентрации коллагена в шейке матки, приводящему к изменениям ее структуры и функциональной несостоятельности [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Сведения о том, что до 80% случаев ИЦН ассоциировано с интраамниальным воспалением, послужили поводом к обсуждению другого механизма формирования ИЦН, связанного с избыточным синтезом простагландинов, которые повышают сократительную активность миометрия и способствуют преждевременному remodelированию шейки матки [8, 18, 19, 20, 21, 22].

В зарубежной литературе синонимом интраамниального воспаления является хориоамнионит, диагностируемый антенатально, при наличии клинических симптомов, иммунологических или биохимических маркеров воспаления в амниотической или цервиковагинальной жидкости [23, 24, 25]. Внутриматочное воспаление часто подразделяют на микробно-ассоциированное и асептическое, в зависимости от наличия или отсутствия микроорганизмов в околоплодных водах [24]. Наряду с внутриматочной инфекцией рассматривается другой вариант преждевременного созревания шейки матки, связанный с влиянием условно-пато-

генных микроорганизмов влагилицного биотопа, которые при недостаточном количестве лактобактерий способны вырабатывать металлопротеиназы, разрушающие коллаген, составляющий основу соединительной ткани шейки матки и определяющий эластичность плодных оболочек [26, 27, 28, 29]. В связи с этим представляет интерес течение беременности и перинатальные исходы у женщин с ИЦН в зависимости от наличия или отсутствия у них цервиковагинальных инфекций, что послужило целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, которое включило 100 беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, взятых методом сплошной выборки. Диагноз «истмико-цервикальная недостаточность» устанавливался по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в сроках гестации 14-28 недель. Критериями включения в исследование были: диспансерное наблюдение беременной в женской консультации, наличие результатов ультразвуковой цервикометрии и информированного добровольного медицинского согласия пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом. Критерии исключения: многоплодная беременность, индуцированная беременность, пороки развития у плода, инфекционные (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез, острые респираторные инфекции на момент обследования) и аутоиммунные заболевания матери, соматическая патология у беременной в стадии декомпенсации.

Беременные, вошедшие в исследование, состояли на диспансерном учете в женской консультации. Всем пациенткам в момент манифестации ИЦН было проведено дополнительное комплекс-

ное клинико-лабораторное обследование: оценка наличия и выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани с использованием балльной шкалы Грачевой Н.О. [30], осмотр слизистой влагалища и шейки матки в зеркалах, микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование мазков из влагалища и шейки матки.

По данным результатов обследования, цервиковагинальные инфекции (цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища) были выявлены у 72% женщин с ИЦН. Исходя из этого, обследуемые были разделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 72 беременных с наличием истмико-цервикальной недостаточности и цервиковагинальными инфекциями, вторую группу (сравнения) — 28 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и нормоценозом влагалища.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Оценка различий между группами проводилась на основании непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток обеих групп не имел статистически значимых различий и составил $30,79 \pm 0,62$ и $31,93 \pm 1,27$ года в 1 и 2 группах соответственно. Также беременные статистически не отличались по паритету: первобеременные в основной группе были 26,4% (19) женщин, в группе сравнения — 25% (7); повторобеременные первородящие в 1 группе составили 8,3% (6), во 2 группе — 21,4% (6); беременные с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, в 65,3% (47) случаев уже имели роды в анамнезе, при ИЦН с нормоценозом повторнородящими были 53,6% (15) обследуемых.

Среди соматических заболеваний у беременных наиболее часто была выявлена недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нСТД), которая наблюдалась практически в равном проценте случаев: в 1 группе — 88,9% (64) случаев, во 2 группе — 85,7% (24). Однако были установлены статические различия по степени тяжести соединительнотканной дисплазии: у беременных 1 группы преобладала легкая степень, в то время как во 2 группе — умеренная (табл. 1). Сравнительный анализ распространенности других экстрагенитальных заболеваний — сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, нервной систем, органов зрения и ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата — не показал статистически значимой разницы.

Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели 34,7% (25) женщин основной группы, что было в 3 раза чаще, чем в группе сравнения — 14,3% (4) (ОИШ=3.19, 95% ДИ=0.1-10.2, $p=0,043$). Частота женского бесплодия в 1 группе составила 12,5% (9) и была несколько выше, чем во 2 группе, где этот показатель составил 3,6% (1), но без достоверной разницы. Другие заболевания органов репродуктивной системы — миома матки, опухоль и опухолевидные образования яичников, эндометриоз, СПКЯ, гиперплазия эндометрия, по-

лип эндометрия, пороки развития матки, патология молочных желез — не имели статистических различий между группами по частоте и наблюдались не более, чем у 10% женщин.

Таблица 1
Оценка наличия и выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследованных беременных

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани	1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
нСТД (всего)	88,9% (64)	85,7% (24)	0,661
нСТД легкой степени	69,4% (50)	46,4% (13)	0,032
нСТД умеренной степени	19,4% (14)	39,3% (11)	0,040

Отягощенный акушерский анамнез имели 62,5% (45) беременных 1 группы и 50% (14) женщин 2 группы. В 1 группе случаи ранних выкидышей были у 37,5% (27) женщин, во 2 группе — у 25% (7). Поздние выкидыши и привычный выкидыш несколько чаще наблюдались в анамнезе у беременных с ИЦН и нормоценозом влагалища. Преждевременные роды до настоящей беременности имели место у каждой пятой пациентки с ИЦН независимо от состояния биоценоза влагалища. Полученные различия, по данным акушерского анамнеза, не показали статистически значимой разницы (табл. 2).

Таблица 2
Невынашивание беременности в анамнезе у обследованных женщин

Невынашивание беременности	1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
Ранний выкидыш	37,5% (27)	25% (7)	0,236
Поздний выкидыш	11,1% (8)	21,4% (6)	0,182
Привычный выкидыш	4,2% (3)	10,7% (3)	0,216
Преждевременные роды	29,8% (21)	21,4% (6)	0,434

Течение настоящей беременности осложнилось угрожающим выкидышем в 1 триместре у 48,6% (35) женщин 1 группы и 35,7% (10) — 2 группы. Другими наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были хроническая плацентарная недостаточность (1 группа — 45,8%, 2 группа — 32,1%), анемия беременных (1 группа — 47,2%, 2 группа — 42,9%), гестационный сахарный диабет (1 группа — 18,1%, 2 группа — 32,1%). Реже встречались преэклампсия (1 группа — 4,2%, 2 группа — 10,7%), внутрипеченочный холестаз беременных (1 группа — 2,8%, 2 группа — 7,1%), гестационная артериальная гипертензия (1 группа — 1,4%, 2 группа — 0%), сенсебилизация по резус- или АВ0-системе (1 группа — 0%, 2 группа — 3,6%). Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте вышеперечисленных осложнений беременности выявлено не было.

Острые респираторные инфекции во время беременности перенесли 23,6% (17) женщин 1 группы и 7,1% (2) беременных 2 группы. Инфекционные заболевания мочевыделительной системы в 1 группе составили 9,7% (7), во 2 группе — 10,7% (3).

Диагностика внутриматочной инфекции (субклинического хориоамнионита) во время беремен-

ности проводилась на основании 5-балльной шкалы критериев ВМИ Долгушиной В.Ф., Курносенко И.В., согласно которой учитывались следующие факторы: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие цервицита, стойкая угроза прерывания беременности, эхографические признаки (аномальное количество околоплодных вод, структурные изменения в плаценте), нарушение маточно-плацентарного кровотока [31]. Диагноз устанавливался при сумме 4 и более баллов или 3 балла в сочетании с воспалительными изменениями в общем анализе крови, повышении уровня С-реактивного белка [31]. Внутриматочная инфекция (субклинический хориоамнионит) во время беременности у пациенток с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, наблюдалась в 4 раза чаще, составляя 55,6% (40) против 14,3% (4) в группе сравнения (ОР=3.9, 95% ДИ=1.5-9.9, $p<0,001$). Клинический хориоамнионит во время беременности диагностирован в 2,8% (2) случаев только у женщин 1 группы, что послужило поводом к досрочному родоразрешению ($p=0,373$).

Для коррекции ИЦН были использованы акушерский серкляж и пессарий, которые практически с одинаковой частотой применялись в обеих группах. Акушерский пессарий был установлен

у 58,3% (42) женщин 1 группы и 57,1% (16) беременных 2 группы. Серкляж проведен 26,4% (19) беременных с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, и 25% (7) женщин с ИЦН и нормоценозом. У 15,3% (11) пациенток 1 группы и 10,7% (3) 2 группы коррекция не проводилась из-за отсутствия технической возможности или наличия противопоказаний. Все женщины, вошедшие в исследование, получали микронизированный прогестерон 200 мг в сутки вагинально. Пациенткам 1 группы лечение цервиковагинальных инфекций проводилось с учетом формы инфекционного процесса (цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища) и этиологии инфекционного процесса влагалища и шейки матки.

При анализе исходов беременности установлено, что преждевременный разрыв плодных оболочек имели 41,7% (30) женщин 1 группы и 14,3% (4) 2 группы ($p=0,009$).

Преждевременные роды достоверно чаще были у женщин с ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, составив 62,5% (45) в 1 группе и 28,6% (8) — во 2 группе (табл. 3). При этом экстремально ранние преждевременные роды произошли у 31,9% (23) пациенток только основной группы, в группе сравнения родов до 28 недель не было ($p<0,001$).

Таблица 3

Исходы беременности у обследованных женщин

Показатель		1 группа (n=72)	2 группа (n=28)	p
Срок родов	Me (lq...uq)	33 (26...38)	37 (36...39)	<0,001
	M±m	32,15±0,69	37±0,55	
Преждевременный разрыв плодных оболочек		41,7% (30)	14,3% (4)	0,009
Преждевременные роды (всего)		62,5% (45)	28,6% (8)	0,002
Экстремально ранние преждевременные роды (22–27 нед. 6 дн.)		31,9% (23)	0% (0)	<0,001
Ранние преждевременные роды (28–31 нед. 6 дней)		11,1% (8)	7,1% (2)	0,553
Преждевременные роды (32–33 нед. 6 дней)		12,5% (9)	3,6% (1)	0,181
Поздние преждевременные роды (34–36 нед. 6 дней)		6,9% (5)	17,9% (5)	0,102

Таблица 4

Частота и структура осложнений раннего неонатального периода

Показатель	1 группа (n=67)	2 группа (n=28)	p
РДСН	53,7% (36)	14,3% (4)	<0,001
Дыхательная недостаточность	50,7% (34)	14,3% (4)	0,001
Бронхолегочная дисплазия	16,4% (11)	3,6% (1)	0,086
Церебральная ишемия	47,8% (32)	25% (7)	0,04
Асфиксия	58,2% (39)	14,3% (4)	<0,001
ВУИ новорожденного	38,8% (26)	3,6% (1)	0,001
Сепсис	4,5% (3)	0% (0)	0,255
Желтуха	19,7% (13)	25% (7)	0,566
ВЖК	28,4% (19)	0% (0)	0,002
ЗВУР	9% (6)	14,3% (4)	0,44
Аспирация, задержка фетальной жидкости	4,5% (3)	3,6% (1)	0,841
Некротизирующий энтероколит	4,5% (3)	0% (0)	0,255
Гидроцефалия	1,5% (1)	0% (0)	0,516

Частота кесарева сечения достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила 29,2% (21) и 28,6% (8) в 1 и 2 группах соответственно. Случаи перинатальной смертности наблюдались только в 1 группе, составив 97‰ (7). Неонатальная смертность также имела место только в основной группе — 119‰ (8).

У детей от женщин, имевших ИЦН в сочетании с ЦВИ, чаще возникали осложнения раннего неонатального периода, обусловленные прежде всего недоношенностью (табл. 4). Кроме этого, ВУИ у новорожденных диагностировалась в 10 раз чаще в 1 группе, достигая 38,8% (26) случаев, по сравнению со 2 группой, где ВУИ верифицирована только у 1 ребенка (ОР=10.87, 95% ДИ=1.55–76.22, $p<0,001$).

При морфологическом исследовании плацент 43,1% (31) женщин 1 группы и 39,3% (11) 2 группы имели признаки хронической плацентарной недостаточности. Однако субкомпенсированная плацентарная недостаточность значительно преобладала у пациенток основной группы — 23,6% (17) против 3,6% (1) в группе сравнения ($p=0,019$). Воспалительные изменения в плаценте выявлены у 81,9% (59) родивших из 1 группы, что было почти в 2 раза чаще по сравнению со 2 группой (ОР=1.9, 95% ДИ=1.23-2.97, $p<0,001$).

ДИСКУССИЯ

Истмико-цервикальная недостаточность ассоциирована с цервикальными инфекциями в 72% случаев, хотя данные зарубежных и отечественных авторов в этом отношении достаточно противоречивы [27, 29, 32, 33]. Кроме этого, установлено, что более 85% женщин с ИЦН имеют признаки наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что подтверждает литературные данные о роли нарушения синтеза коллагена в патогенезе ИЦН [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Принципиально новые результаты были получены в отношении степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани: в группе пациенток с ИЦН и цервикальными инфекциями преобладала легкая степень соединительнотканной дисплазии в отличие от беременных группы сравнения, где легкая и умеренная степень присутствовали практически в равном проценте случаев. Следовательно, можно предпо-

ложить, что у беременных основной группы нарушение синтеза коллагена может являться не единственным и даже не основным патогенетическим фактором формирования ИЦН. Самостоятельный вклад дисбиотических состояний и воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта в процесс преждевременного ремоделирования шейки матки подтверждает не только факт диагностики цервикальных инфекций в момент манифестации ИЦН, но и более высокая частота наличия воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе и внутриматочной инфекции во время настоящей беременности у пациенток с ИЦН и цервикальными инфекциями.

Частота преждевременных родов при ИЦН составила от 28,6% во 2 группе до 62,5% в 1 группе, что не противоречит исследованиям других авторов, при этом экстремально ранние преждевременные роды имели место только у женщин с цервикальными инфекциями [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Исследование показало, что неблагоприятные перинатальные исходы у беременных с ИЦН, ассоциированной с цервикальными инфекциями, связаны не только с недоношенностью, но и ВУИ новорожденного, которая наблюдалась у данной когорты пациенток в 10 раз чаще, чем у женщин с ИЦН и нормоценозом влагалища. При этом высокая частота ВУИ может быть следствием как восходящего инфицирования, так и персистирующей внутриматочной инфекции, о чем свидетельствует наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе у 34,7% беременных 1 группы.

Проспективный характер исследования, однородность выборки и обследование пациенток именно в момент манифестации ИЦН позволяют делать выводы о роли инфекционного фактора в патогенезе ИЦН и влиянии его на исходы гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о влиянии цервикальных инфекций в развитии неблагоприятных перинатальных исходов при беременности, осложненной ИЦН, а именно — экстремально ранних преждевременных родов, ВУИ новорожденного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth / Ananth C.V [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 643-50. – Doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022.
2. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid / Jung E. Y., Park K. H., Lee S. Y. [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2016. – Vol. 132 (2). – P. 165-169. – Doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.011.
3. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / Mercer B. M., Goldenberg R. L., Moawad A. H. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 1216-21. – Doi: 10.1016/S0002-9378(99)70111-0.
4. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage / K. Sneider, O. B. Christiansen, I. B. Sundtoft, J. Langhoff-Roos // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol. 95 (12). – P. 1383-1390. – Doi:10.1111/aogs.13027.
5. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study / K. Sneider, O. B. Christiansen, I. B. Sundtoft, J. Langhoff-Roos // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295 (4). – P. 859-866. – Doi:10.1007/s00404-017-4315-y.
6. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history / Wang S. W., Ma L. L., Huang S., [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129 (22). – P. 2670-2675. – Doi:10.4103/0366-6999.193451.
7. Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients / Y. Wang, X. Gu, L. Tao, Y. Zhao // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 308. – Doi:10.1186/s12884-016-1094-6.
8. 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. [Zakharenkova T. N. Ischemic-cervical insufficiency is a risk factor for intrauterine infection / T. N. Zakharenkova, YU. D. Kaplan // *Problems of health and ecology.* – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 27-32 (In Russ.)]

9. Бабич. Т. Ю. Оценка состояния здоровья детей, рожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов в условиях перинатального центра Республики Крым / Т. Ю. Бабич, Г. Ю. Бабич, Е. В. Садовая // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 9-15. – Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-9-14>. [Babich T. Y. Evaluation of the children health status, that born in women with cervical incompetence and the threat of preterm birth in the conditions of the Crimean republican perinatal center / T. Y. Babich, G. Y. Babich, E. V. Sadovaya // *Health and education in millennium*. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 9-15. (In Russ.)]
10. Кононенко, И. С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матриксной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Вестник ВГМУ*. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 50-58. – Doi: [10.22263/2312-4156.2020.3.50](https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.3.50). [Kononenko I. S. Genes polymorphisms of transforming growth factor $\beta 1$ and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmico-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia // *Vestnik VSMU*. – 2020. – Vol. 19 (3). – P. 50-58. (In Russ.)]
11. Dynamic collagen changes in cervix during the first trimester and decreased collagen content in cervical insufficiency / Gedikbasi A., Yücel B., Arslan O. [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29 (18). – P. 2968-2972. – Doi: [10.3109/14767058.2015.1109623](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1109623).
12. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency / Oxlund B. S., Ortoft G., Bruel A. [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2010. – Vol. 8. – P. 92.
13. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix / Sundtoft I., Langhoff-Roos J., Sandager P., [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2017. – Vol. 96 (8). – P. 984-990. – Doi: [10.1111/aogs.13143](https://doi.org/10.1111/aogs.13143).
14. Polymorphisms in genes coding for cytokines, mannose-binding lectin, collagen metabolism and thrombophilia in women with cervical insufficiency / Sundtoft I., Uldbjerg N., Steffensen R. [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2016. – Vol. 81 (1). – P. 15-22. – Doi: [10.1159/000381620](https://doi.org/10.1159/000381620).
15. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency / Warren J. E., Silver R. M., Dalton J. [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 110. – P. 619-624.
16. Collagen fiber orientation and dispersion in the upper cervix of non-pregnant and pregnant women / Yao W., Gan Y., Myers K. M. [et al.] // *Plos one*. – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0166709. – Doi: [10.1371/journal.pone.0166709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166709).
17. A systematic evaluation of collagen cross-links in the human cervix / Zork N. M., Myers K. M., Yoshida K. [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 212 (3). – P. 321.e1-e8.
18. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency / Lee S. E., Romero R., Park C. W. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2008. – Vol. 198 (6). – P. 633.e1-8.
19. Истмико-цервикальная недостаточность : Клинические рекомендации. – Url: <https://spnavigator.ru/document/73757617-524d-439c-ac87-345768ebc151> (дата обращения: 18.11.2020).
20. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth / C. Nold, L. Anton, A. Brown, M. Elovitz // *Am J Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 206 (3). – P. 208.e1-7. – Doi: [10.1016/j.ajog.2011.12.036](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.036).
21. Romero R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science*. – 2014. – Vol. 345. – P. 760-5.
22. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage / Brown R. G., Chan D., Terzidou V. [et al.] // *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2019. – Vol. 126 (7). – P. 916-925. – Doi: [10.1111/1471-0528.15600](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15600).
23. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid / Lee S. M., Park K. H., Jung E. Y. [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2016. – Vol. 42 (7). – P. 776-783. – Doi: [10.1111/jog.12976](https://doi.org/10.1111/jog.12976).
24. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance / Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. – Vol. 28 (11). – P. 1343-1359. – Doi: [10.3109/14767058.2014.954243](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.954243).
25. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency / Son G. H., You Y. A., Kwon E. J. [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2016. – Vol. 75 (2). – P. 155-161. – Doi: [10.1111/aji.12451](https://doi.org/10.1111/aji.12451).
26. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / Ходжаева З. С., Гусейнова Г. Э., Муравьева В. В. [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 66-74. <https://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-12-66-74>. [Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes / Khodzhaeva Z. S., Guseinova G. E., Muravyeva V. V. [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2019. – Vol. 12. – P. 66-74. (In Russ.)]
27. 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. – № 4 (62). – С. 43-48. [Kaplan YU. D. Prediction of spontaneous preterm birth in women with ischemic-cervical insufficiency corrected with the pessary / YU. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova // *Problemy zdorovya i ekologii*. – 2019. – Vol. 62 (4). – P. 43-48.]
28. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / Сергеева А. В., Каткова Н. Ю., Бодрикова О. И. [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – Т. 19, № 1. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57> [Clinical and microbiological characteristics of the state of vaginal biocenosis among patients with preterm labor / Sergeeva A. V., Katkova N. Yu., Bodrikova O. I. [et al.] // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 51-57 (In Russ.). – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>.]
29. Черняева, В. И. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности / В. И. Черняева, И. О. Неудакхина, Т. А. Заречнева // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2016. – № 2. – С. 70-74. [Chernyaeva V. I. Pregnancy course and birth outcomes in women with cervical insufficiency / V. I. Chernyaeva, I. O. Neudakhina, T. A. Zarechneva // *Fundamental and clinical medicine*. – 2016. – Vol. 2. – P. 70-74.]
30. Патент № 2558987 российская Федерация. Способ диагностики степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста : 2014116029/14 : заявл. 21.04.2014 : опубл. 10.08.2015 / О. Н. Грачева ; заявитель ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2015. – 8 с.
31. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, И. И. Долгушин, Ю. В. Лебедева // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 1. – С. 40-45. [Kliniko-immunologicheskie kriterii vnutrimatocnoy infekcii / V. F. Dolgushina, I. V. Kurnosenko, I. I. Dolgushin, Y. V. Lebedeva // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2017. – Vol. 1. – P. 40-45.]
32. Correlation between cervical infection and preterm labor / Mešić Đogić L., Lučić N., Mičić D. [et al.] // *Med Glas (Zenica)*. – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 91-97. – Doi: [10.17392/886-16](https://doi.org/10.17392/886-16).

33. Перхулин, О. М. Микробиологическая характеристика дисбиоза влагалища у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и бесплодием в анамнезе // Вестник проблем биологии и медицины. – 2020. – № 2 (156). – С. 241-243. – Doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-241-243. [Perkhulyun O. M. Microbiological features of vaginal dysbiosis in the pregnant women with cervical insufficiency and infertility // Bulletin of problems in biology and medicine. – 2020. – Vol. 2 (156). – P. 241-243.

Сведения об авторах

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-3929-7708
Email: dolgushinavf@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-8814-1478
Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Курносенко Илона Владимировна, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-2309-2983
Email: kurnosenko.ilona@gmail.com

Надвикова Татьяна Владимировна, к.м.н.
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-1003-9681
Email: tanuanad@mai.ru

Information about the authors

Valentina F. Dolgushina, PhD, Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0002-3929-7708
Email: dolgushinavf@yandex.ru

Evgeniia S. Alikhanova
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0002-8814-1478
Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Ilona V. Kurnosenko, PhD, Associate Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0003-2309-2983
Email: kurnosenko.ilona@gmail.com

Tatyana V. Nadvikova, PhD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0003-1003-9681
Email: tanuanad@mai.ru