

Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности

О.В. Кузнецова¹, Е.В. Зарубеева²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Авторами проведен систематический анализ данных, имеющих в современной литературе, о проблеме истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и ее роли в невынашивании беременности и преждевременных родах (ПР), а также анализ новых патогенетически обоснованных алгоритмов ведения беременных с данным осложнением. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 20 лет. Описаны возможные факторы риска формирования ИЦН, ее роль в невынашивании беременности и ПР. Поскольку вопрос коррекции ИЦН всегда требует от акушера-гинеколога незамедлительного решения с целью предупреждения ПР и ставит вопрос выбора хирургического или консервативного ведения, то в статье приводится сравнительный анализ используемых в современном акушерстве методов ранней диагностики и коррекции в зависимости от патогенеза ИЦН и акушерской ситуации, на основе проведенных исследований. Каждое научное исследование в данной области акушерства следует рассматривать как шаг на пути преодоления указанного осложнения беременности, снижения частоты невынашивания беременности и ПР.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, серкляж, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон, невынашивание беременности, преждевременные роды.

Для цитирования: Кузнецова О.В., Зарубеева Е.В. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):286–291.

Incompetent cervix: state-of-the-art

O.V. Kuznetsova¹, E.V. Zarubeeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article provides a systematic analysis of published data on incompetent cervix and its role in miscarriage and premature birth and addresses novel pathogenetically oriented management algorithms for this condition. The paper discusses foreign and domestic articles published over the previous two decades. Potential risk factors for incompetent cervix and its role in miscarriage and premature birth are described. Considering that incompetent cervix should be addressed immediately to prevent premature birth being required to select management strategy (surgery or conservative approach), current modalities for early diagnosis and treatment depending on incompetent cervix pathogenesis and obstetrical scenario are compared. Every study in this branch of obstetrics should be considered as a step to overcome this complication of pregnancy as well as to reduce the rate of miscarriage and premature birth.

Keywords: incompetent cervix, cervical cerclage, obstetrical pessary, micronized progesterone, miscarriage, premature birth.

For citation: Kuznetsova O.V., Zarubeeva E.V. Incompetent cervix: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):286–291.

ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — это укорочение длины шейки матки до менее чем 25 мм и/или расширение цервикального канала до более чем 10 мм на всем протяжении ранее 37 нед. беременности. Как правило, ИЦН сопровождается пролабированием плодного пузыря [1, 2]. Недостаточность шейки матки вызывают структурные и функциональные изменения истмического отдела матки, размеры которого зависят от циклических изменений в организме женщины. ИЦН является самостоятельным и значимым фактором риска невынашивания беременности, во II триместре встречается в 40% случаев, а в III триместре — в каждом 3-м случае [3]. В свою очередь каждый 3-й случай преждевременных родов (ПР) обусловлен ИЦН [4, 5].

Усилия научного и практического акушерства в последние годы не приводят к значительному снижению частоты ПР. Либо мы достигли того самого порога, когда развитие медицины уже не улучшает статистические показатели, либо до сих пор остаются малоизученными области, начиная с факторов риска и этиологии невынашивания и ПР и заканчивая организацией акушерской и перинатальной служб. Возможно, данный факт объясняется и ухудшением экологической ситуации, социально-экономическими проблемами, увеличением возраста первородящих с соматической патологией, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [6, 7]. Но, прежде всего, группу риска составляют пациентки с врожденными аномалиями и травмами шейки матки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетическими факторами ИЦН могут быть функциональный или структурный дефекты шейки матки, соответственно ИЦН классифицируется на функциональную и анатомическую (органическую) формы. Функциональная ИЦН является результатом эндокринных нарушений и определяется раздражением α -рецепторов и торможением β -адренорецепторов. При гиперэстрогении увеличиваются чувствительность и активация α -рецепторов, что приводит к сокращению шейки матки и расширению цервикального канала. Соответственно при увеличении концентрации прогестерона увеличивается чувствительность β -рецепторов, и структурных изменений шейки матки в сторону формирования ИЦН не наблюдается. В 30% случаев функциональная ИЦН сопровождается гиперандрогенией. И наконец, функциональная ИЦН может сформироваться в результате нарушения соотношения мышечных и соединительнотканых волокон в шейке матки с преобладанием первых, что приводит к раннему размягчению шейки матки [3].

Анатомическая (органическая) ИЦН — это результат посттравматических изменений структуры шейки матки: механическое расширение цервикального канала перед выскабливанием матки, разрывы шейки матки в родах, особенно невосстановленные, формирующие рубцовую деформацию шейки матки.

Для пациенток с ИЦН также характерно наличие неоднократных внутриматочных вмешательств, ПР, прерывание беременности в поздние сроки в анамнезе, хирургическое лечение шейки матки, а течение наступившей беременности с ИЦН характеризуется значительно чаще клиникой угрозы прерывания беременности и/или ПР [8].

В современной литературе ключевым звеном в патогенезе ИЦН является дисплазия соединительной ткани в результате дефекта синтеза коллагена [9]. Шейка матки является фиброзным органом и на протяжении всей беременности переживает структурные изменения, которые влекут за собой ее созревание (преждевременное или своевременное), что и определяет начало родовой деятельности. При наличии дисплазии соединительной ткани (ДСТ), особенно ее недифференцированных форм (НДСТ), созревание шейки матки происходит преждевременно и формируется ИЦН. В патогенезе ДСТ ведущее место занимает недостаточность магния. При дефиците магния фибробласты теряют способность продуцировать коллаген. Ионы магния входят в состав соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, являясь кофактором в ремоделировании соединительной ткани. Этим обстоятельством, возможно, и обусловлено включение препаратов магния в схему профилактики и лечения угрозы прерывания беременности [10].

ДИАГНОСТИКА

Своевременная диагностика и коррекция ИЦН во многих случаях решают проблему невынашивания беременности и ПР. Традиционно диагностика основана на выявлении сократительной активности матки, приводящей к укорочению, размягчению и открытию шейки матки, а также на результатах объективного гинекологического осмотра и трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. О наличии цервикальной недостаточности и риске невынашивания беременности свидетельствует укороче-

ние длины шейки матки в сроках до 24 нед. до менее чем 25 мм. Однако мультицентровые исследования показали, что около 40% беременных с указанной длиной шейки матки без коррекции ИЦН по разным причинам родопререшались в срок [11, 12].

В качестве критерия выделения группы риска по ПР принята длина шейки матки у первородящих <35 мм, у повторнородящих — <30 мм, для определения длины шейки матки предпочтительно использовать трансвагинальную эхографию [13]. При многоплодной беременности длина шейки матки не является критерием оценки риска невынашивания, поскольку патогенез ПР при многоплодии не связан с ИЦН [14, 15].

Диагностика ИЦН должна проводиться уже в самом начале II триместра беременности при ультразвуковом скрининге [16]. При этом обязательно должны соблюдаться правила исследования: измерение проводится только трансвагинальным доступом, с пустым мочевым пузырем и без надавливания датчиком на шейку матки (т. к. в этом случае искусственно удлиняется шейка матки), измеряется длина закрытой части шейки матки [2, 17].

Приказ Минздрава России № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» устанавливает порядок проведения скринингового ультразвукового обследования во время беременности: в I триместре — в 11–14 (13 нед. 6 дней) нед. гестации, во II триместре — в 18–21 нед. (в 16–18 нед. при многоплодной беременности) и в III триместре — в 30–34 нед. гестации. Длина шейки матки, по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ), является наиболее информативным прогностическим маркером ПР, более значимым, чем оценка факторов риска (например, прерывание беременности в анамнезе). Скрининговое измерение длины цервикального канала матки предупреждает ПР при наиболее распространенной их причине — ИЦН, в 30–40% случаев ПР их причиной становится укорочение шейки матки до менее чем 25 мм. У пациенток высокого риска ИЦН целесообразна ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия в динамике через 1–2 нед. в период от 15–16 до 24 нед. [2]. При выявлении укорочения шейки матки до 26–30 мм показано еженедельное определение фетального фибронектина и цервикометрия [18, 19].

Положительный тест на фетальный фибронектин и укорочение шейки матки, по данным УЗИ, могут говорить о повышенном риске ПР, особенно у пациенток, имеющих прерывание беременности в анамнезе. Получение двух подряд отрицательных результатов теста свидетельствует о крайне малой вероятности (~1%) ПР в ближайшие 2 нед. [20, 21].

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ИЦН

Структурные изменения в шейке матки (укорочение, размягчение, централизация по оси таза, раскрытие цервикального канала), характерные для ИЦН, чаще всего возникают во II триместре беременности. Вопрос коррекции ИЦН всегда требует от акушера-гинеколога незамедлительного решения с целью предупреждения ПР и ставит вопрос выбора хирургического или консервативного ведения. Тактика ведения беременных с ИЦН определяется, прежде всего, данными анамнеза, сроком гестации и данными цервикометрии. При проведении скринингового УЗИ и выявлении

укорочения шейки матки у беременных без факторов риска следует начинать лечение с вагинального (микронизированного) прогестерона. Литературные данные, свидетельствующие об одинаковой эффективности вагинального прогестерона, пессария и серкляжа, дают основание для приоритетного выбора консервативных методов коррекции ИЦН [2, 22].

Для пациенток с одноплодной беременностью и ИЦН, имеющих в анамнезе три и более потери беременности во II триместре или ранние ПР, показано наложение швов на шейку матки (серкляж), оптимальным для выполнения профилактического серкляжа является срок 12–14 нед., в отдельных случаях хирургическая коррекция проводится до 26 нед. Существует более 20 методик хирургической коррекции шейки матки, включая лапароскопический (абдоминальный) серкляж. Абдоминальный серкляж должен рассматриваться как альтернативный метод лечения ИЦН у пациенток с неэффективностью вагинального серкляжа в предыдущую беременность, а также при трахелэктомии в анамнезе [2].

У пациенток с многоплодной беременностью не рекомендуется проведение хирургической коррекции ИЦН, а также нет доказательств ожидаемой эффективности влагалищного применения прогестерона. Литературные данные об эффективности хирургической ИЦН при многоплодной беременности немногочисленны, выводы спорны [23–25].

К консервативным методам лечения ИЦН относят установку акушерского пессария. После 24 нед. пессарий является альтернативным методом коррекции ИЦН. Устанавливается пессарий с профилактической целью и с целью коррекции ИЦН в сроки от 16 до 34 нед. беременности, удаляется в плановом порядке при доношенной беременности в 37–38 нед. [1]. Акушерский пессарий изменяет ось шейки матки, тем самым смещает давление с матки на внутренний зев, в результате чего уменьшаются вероятность дальнейшего прогрессирования ИЦН и риск ПР.

Коррекция ИЦН акушерским пессарием имеет длительную историю применения. При этом форма пессариев не претерпела значительных изменений, но при изготовлении камень, дерево и стекло заменены на гибкий и легкий силикон. Главными достоинствами силиконового пессария являются безопасность и способность адаптироваться под любые индивидуальные особенности [26]. В конце прошлого века в Германии Н. Агабин разработал конусообразный круглый пессарий из гибкого силикона. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенные в 2012 г., показало, что установка акушерского пессария Агабин беременным с укорочением шейки матки <25 мм в сроки 18–22 нед. позволило снизить частоту ПР по сравнению с группой беременных, получавших только токолитическую терапию (с 27 до 6%) [27].

В обзоре A.L. Zimerman et al. (2011–2012) описан опыт применения акушерского пессария совместно с микронизированным интравагинальным прогестероном. В исследование были включены беременные с одноплодной и многоплодной беременностями в сроках 16–22 нед. В группе беременных с одноплодной беременностью частота ПР достоверно снизилась в сравнении с группой беременных с многоплодием (в этой группе, несмотря на одновременное применение с акушерским пессарием микронизированного прогестерона, сохранялся высокий риск ПР) [28].

В работе коллег Алтайского государственного медицинского университета проанализирован опыт нехирургической коррекции ИЦН при многоплодной беременности, в работе использовался акушерский разгружающий пессарий. Коррекция ИЦН путем установки акушерского пессария проводилась в сроках с 19 до 32 нед., после подтверждения диагноза с помощью ультразвуковой цервикометрии. В результате проведенного исследования удалось снизить частоту ПР при многоплодной беременности до 20% [29].

Таким образом, установка акушерского пессария является безопасным и эффективным методом лечения и профилактики ИЦН и угрозы прерывания беременности во II и III триместрах, что позволяет снизить частоту ПР в 2–3 раза и улучшить перинатальные исходы [1, 26].

Течение беременности после хирургической коррекции ИЦН часто (в 87,9% случаев) сопровождается угрозой прерывания беременности [30], ввиду чего дальнейшее ведение беременности требует продолжения токолитической терапии и/или прогестероновой поддержки. В этой связи в дополнение к серкляжу и акушерскому пессарию в сроки до 34 нед. часто применяется вагинальный микронизированный прогестерон в дозе 200 мг. Насколько оправдано продолжение терапии микронизированным прогестероном? Вопрос о назначении и об отмене препарата после коррекции ИЦН следует решать индивидуально, с учетом данных анамнеза, факторов риска и клинических симптомов [31]. Однако нет доказательств повышения эффективности комбинированных методов профилактики ПР. Любой из указанных выше методов коррекции ИЦН с доказанной эффективностью применяется в формате монотерапии. Возможно сочетание препарата прогестерона с акушерским пессарием индивидуально, исходя из факторов риска и данных анамнеза. При этом во избежание высокого риска инфекционных осложнений не рекомендовано сочетание серкляжа и акушерского пессария [2].

Ввиду повышения значимости амбулаторного звена в ведении пациенток с акушерской патологией и одновременно расширения области применения гестагенных препаратов потребовалось создание препарата прогестеронового ряда с минимальными побочными эффектами и, главное, удобного для применения самими пациентками [7, 32].

Микронизированный прогестерон, зарегистрированный в 35 странах под различными коммерческими названиями, впервые был разработан во Франции в 1980 г. По химической структуре он идентичен эндогенному прогестерону, продуцируемому яичниками, выпускается в мягких капсулах, содержащих 100 мг прогестерона в арахисовом масле.

Данные литературы о сроках гестации, в которые целесообразно назначение прогестерона, разнообразны. Имеются данные о назначении прогестерона при угрозе ПР в основном в I триместре [31–35], другие же авторы рекомендуют использовать его и в более поздние сроки [7, 36, 37].

В настоящее время натуральный прогестерон одобрен для сохранения беременности в I триместре у пациенток, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий [2, 38].

Использование натурального прогестерона более обосновано у беременных, имеющих осложнения от применения β-миметиков и антипростагландинов или противопоказания к их назначению. В случаях сочетанного применения β-миметиков и антипростагландинов с микронизированным прогестероном дозы препаратов и курс ле-

чения значительно снижаются или назначается монотерапия прогестероном. Российские исследования применения натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул подтверждают его высокую эффективность в лечении угрожающего и начавшегося аборта. Микронизированный прогестерон может также использоваться и с профилактической целью у пациенток с привычным невынашиванием беременности эндокринного генеза. Побочных реакций при применении препарата не наблюдается. Препарат рекомендован для лечения угрозы прерывания беременности и ПР у больных с экстрагенитальной патологией, когда имеются противопоказания для токолитической терапии [31].

В решении клинической задачи предупреждения ПР можно руководствоваться рекомендациями международных организаций: SOGS (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada — Общество акушеров и гинекологов Канады, 2008), EAPM (European Association of Perinatal Medicine — Европейская ассоциация перинатальной медицины, 2011), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists — Американский колледж акушерства и гинекологии) и SFMF (Society for maternal fetal medicine — Общество материнской и фетальной медицины, 2012–2013, США), а также резолюцией FIGO-2015 по короткой шейке матки, где регламентируется использование вагинального прогестерона в виде капсул в суточной дозе 200 мг или геля в дозе 90 мг для профилактики ПР при одноплодной беременности и длине шейки матки 25 мм и менее [38].

По данным отечественных и зарубежных клинических исследований известно, что вагинальное применение прогестерона у женщин с длиной шейки матки ≤ 25 мм приводит к снижению частоты спонтанных ПР до 33 нед. на 45%, а также снижает частоту респираторного дистресс-синдрома и неонатальную заболеваемость [2, 32, 39].

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России проведен анализ осложнений и течения беременности при угрозе ПР и представлен алгоритм ведения беременных после коррекции ИЦН. На основании проанализированных случаев сделано заключение о высокой эффективности применения хирургической коррекции ИЦН в сочетании с вагинальным введением микронизированного прогестерона, в 93% случаев лечение невынашивания беременности с использованием данного метода лечения угрозы ПР родоразрешение произошло ближе к сроку доношенной беременности. Таким образом, назначение микронизированного прогестерона беременным с ИЦН позволяет пролонгировать срок гестации и улучшить перинатальные исходы [39].

При наличии НДСТ как вероятной причины формирования ИЦН, кроме хирургической коррекции, показана заместительная терапия препаратами магния как ключевого кофактора метаболизма соединительной ткани [9].

Ионы магния играют существенную роль в ранние сроки беременности. Дефицит ионов магния может стать причиной осложнений беременности в эти сроки, включая угрозу прерывания беременности. Своевременная диагностика дефицита макроэлементов и его коррекция современными лекарственными средствами предупреждает развитие патологических симптомов. Ионы магния относят к универсальным регуляторам биохимических и физиологических процессов в организме, они участвуют в пластическом, энергетическом и электролитном обмене. Магний является кофактором более 350 ферментов и не-

обходим для многих метаболических реакций организма, в т. ч. для синтеза белков, энергетического внутриклеточного обмена, воспроизводства РНК и ДНК, поддержания электролитного баланса, стабилизации клеточных мембран и митохондрий. Ионы магния участвуют в передаче нервного импульса, регуляции сердечной и нервно-мышечной возбудимости, нервно-мышечной проводимости, мышечного сокращения, тонуса мышц. Дефицит магния во время беременности сопряжен со многими осложнениями беременности и родов. При недостатке магния у беременных повышаются АД, тонус миометрия, приводящий к преждевременной родовой деятельности, происходит задержка внутриутробного развития плода и ухудшается его жизнеспособность [40].

При постановке диагноза ИЦН врачом всегда принимается решение о возможности и методе ее коррекции [41]. В случае клинически выраженной угрозы ПР перед коррекцией ИЦН целесообразно использовать токолиз. Токолитическая терапия не всегда предупреждает ПР, особенно при укорочении шейки матки, однако дает время, необходимое для проведения профилактики синдрома дыхательных расстройств у новорожденного, если речь идет о сроках 24–34 нед., а также на этапе маршрутизации пациентки в акушерский стационар III уровня [42, 43]. В литературе имеются данные успешного применения атозибана в комплексном лечении угрозы ПР, сопровождающегося ИЦН в сроках 24–26 нед., и предотвращении реализации очень ранних ПР. Анализ клинических исследований показал эффективность использования атозибана на этапе подготовки к хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища. После учета всех противопоказаний проводились токолиз атозибаном, антибиотикотерапия, затем хирургическая коррекция ИЦН с заправлением плодного пузыря за область внутреннего зева. В 82,7% случаев беременность завершилась своевременными родами в сроках 37–39 нед. [44]. Бесспорно, случаи пролабирования плодного пузыря и последующая хирургическая коррекция ИЦН — это всегда риск септических осложнений. И врачу необходимо каждый раз взвесить все «за» и «против», прежде чем принять решение.

В связи с вышесказанным приоритетной задачей является профилактика ИЦН. В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности прогнозирования ИЦН на этапе прегравидарной подготовки [6, 45, 46]. Комплексное обследование состояния репродуктивного здоровья в прегравидарный период, реабилитация супружеской пары после потери беременности значительно улучшают течение вновь наступившей беременности и увеличивают срок гестации к моменту родоразрешения, а значит, способствуют снижению частоты ПР и перинатальных осложнений.

Исследование, проведенное на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доказало целесообразность проведения пациенткам с угрозой формирования ИЦН метросальпингографии с использованием гормональной пробы и, если возможно, введения пайпель-биопсии эндометрия и иммуногистохимического исследования. Метросальпингография проводилась на 18–20-й день менструального цикла. При выявлении расширения внутреннего зева на 5 мм проводилась прогестероновая проба (внутримышечное введение 1 мл 12,5% р-ра 17-оксипрогестерона капроната), через 3 дня повторно проводилась метросальпингография. В слу-

чае смыкания внутреннего зева ИЦН имеет природу дисфункции, если же расширение внутреннего зева остается, то речь идет об анатомической ИЦН. В соответствии с этим на этапе прегравидарной подготовки пациенткам с дисфункциональной ИЦН назначалась гормональная терапия (с 3 по 17-й день менструального цикла — эстрадиола валерат по 2 мг 2 р./сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла — прогестерон по 200 мг 2 р./сут), пациенткам с анатомической ИЦН гормональная терапия проводилась только при недостаточности лютеиновой фазы. При наступлении беременности пациенткам с анатомической ИЦН проводились серкляж в сроки 12–14 нед. и терапия прогестероном по 200 мг 2 р./сут до 34 нед. при ранее выявленной недостаточности лютеиновой фазы. Результатом данной методики явилось снижение в 4 раза доли ПР и самопроизвольных выкидышей в группе пациенток с описанным алгоритмом прегравидарной подготовки [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное определение факторов риска, ранняя диагностика, профилактика и эффективное лечение ИЦН — это путь к снижению ПР, перинатальной заболеваемости и смертности, в первую очередь за счет снижения количества очень ранних ПР и рождения детей с экстремально низкой массой тела.

Каждое научное исследование, а также анализ литературных данных следует рассматривать как движение вперед на пути снижения частоты невынашивания беременности, ПР, перинатальной заболеваемости и смертности. Научный поиск решения проблемы ИЦН и невынашивания беременности способствует появлению новых данных, позволяющих совершенствовать профилактику, диагностику и лечение указанного осложнения беременности.

Литература

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). Под ред. Адамян Л.В., Серова В.Н., Сухих Г.Т., Филиппова О.С. М.: Медиа Сфера; 2018.
3. Сидельникова В.М. Привычное невынашивание беременности. М.: Триада-Х; 2002.
4. Линченко Н.А. Тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Вестник ВолГМУ. 2015;1(53):15–18.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды — тактика ведения с учетом сроков гестации. Журнал акушерства и женских болезней. 2002;2:13–18.
6. Бойко Е.Л., Посисеева Л.В., Малышкина А.И. Реабилитация супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2014;9:17–22.
7. Доброхотова Ю.Э., Джогадзе Л.С., Копылова Ю.В. Возможности терапии угрозы преждевременных родов. Гинекология. 2016;1:68–70.
8. Черняева В.И., Неудахина И.О., Заречнева Т.А. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(2):70–75. DOI: 10.23946/2500-0764-2016-1-2-70-75.
9. Гурбанова С.Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью Р маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вестник РУДН, серия: Медицина. 2009;6:196–200.
10. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М; 2004.
11. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2008;3:43–48.
12. Макаров О.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;7(6):10–15.
13. Медведев М.В. Основы ультразвукового скрининга в 18–21 неделю беременности. М.: Реал Тайм; 2015.
14. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(4):351.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.
15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17a-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. Am J Perinatol. 2011;28:389. DOI: 10.1055/s-0031-1272967.
16. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Ивановиков С.Е., Мирзоева Г.Т. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2015;2(85):117–123.
17. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016;2:64–69. DOI:0.17749/2313–47.2016.10.2.064–069.
18. 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;31:579–587. DOI: 10.1002/uog.5323.
19. Привычная потеря беременности: учеб.-метод. пособие. Под ред. Белоцерковцевой Л.Д., Каспаровой А.Э., Коваленко Л.В. Сургут: ИЦСурГУ; 2014.
20. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 208(1):42.e1–42.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
21. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015;126:125. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000850.
22. Alfirevic Z., Owen J., Carreras Moratona E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):146–151. DOI: 10.1002/uog.12300.
23. Levin I., Salzer L., Maslovitz S. et al. Outcomes of Mid-Trimester Emergency Cerclage in Twin Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2012;32(4):246–250. DOI: 10.1159/000338734.
24. Кох Л.И., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин истмико-цервикальной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;58(3):45–49.
25. Филиппова Н.А. Роль алгоритма ультразвукового контроля в оптимизации исходов многоплодной беременности. Сибирский медицинский журнал. 2009;2:99–103.
26. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Акушерские пессарии в клинической практике. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(2):97–107. DOI: 10.17816/JOWD64297-107.
27. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an openlabel randomized controlled trial. Lancet. 2012;379:1800–1806. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
28. Назаренко Т.А. Гестагены в практике акушера-гинеколога. (Электронный ресурс). URL: <https://openmedcom.ru/lections/469>. Дата обращения: 12.07.2019.
29. Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Поддержание успешной беременности: роль препарата Дюфастон. Международный бюллетень: Акушерство и Гинекология. 2003;1:1–6.
30. Воеводин Д.А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммунорегуляторной регуляторной системе. Педиатрия. 2006;1:95–102.
31. Егорова Т.А., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004;4(4):58–60.
32. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. М., 2005.
33. Кох Л.И., Сатышева И.В. Диагностика и результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2011;7–2:29–32.
34. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;8–2:4–10.
35. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. М.; 2006.
36. Пустотина О.А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности. Трудный пациент. 2005;3(9):14–17.
37. Талалаев В.Ю., Ломунова М.А., Заиченко И.Е. Действие клеток цитотрофобласта на созревание и функцию Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины. Иммунология. 2006;27(2):68–73.
38. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 г.). Информационное письмо. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2015.
39. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.Б., Дикке Г.Б. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015;3:38–43.
40. Доброхотова Ю.Э., Кузнецова О.В., Мезенцева Л.Е., Попова Л.В. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности. РМЖ. 2017;2:116–120.
41. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.Б., Дикке Г.Б. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015;3:38–43.
42. Клинический протокол «Преждевременные роды». М.; 2013.
43. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 17.01.2014) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960).
44. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря: возможности терапии. Акушерство и гинекология. 2015;9:106–109.
45. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Преждевременные роды — диагностика и терапия. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2014;9:50–54.

46. Посисеева Л.В., Кривенцева Т.А., Сотникова Н.Ю. и др. Иммуноцитотерапия в предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом. *Акушерство и гинекология*. 2010;3:21–24.

References

1. Obstetrics. National leadership. Ed. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
2. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology (special issue). Ed. Adamyan L.V., Serova V.N., Sukhikh G.T., Filippova O.S. M.: Media Sphere; 2018 (in Russ.).
3. Sidelnikova V.M. Habitual miscarriage of pregnancy. M.: Triad-X; 2002 (in Russ.).
4. Linchenko N.A. Tactics of Patient Management with Isthmiko-Cervical Insufficiency. *Vestnik VolGМУ*. 2015;1(53):15–18 (in Russ.).
5. Kulakov V.I., Serov V.N., Sidelnikova V.M. Premature birth — tactics of reference with regard to the timing of gestation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2002;2:13–18 (in Russ.).
6. Boyko E.L., Posiseeva L.V., Malyshkina A.I. Rehabilitation of couples with miscarriage of early pregnancy in the anamnesis. *Meditinskiy sovet. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;9:17–22 (in Russ.).
7. Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kopylova Yu.V. Opportunities of therapy of the threat of premature delivery. *Ginekologiya*. 2016;1:68–70 (in Russ.).
8. Chernyaeva V.I., Neudakhina I.O., Zarechneva T.A. Features of the course of pregnancy and outcomes of labor in case of ischemic-cervical insufficiency. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016;1(2):70–75 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2016-1-2-70-75.
9. Gurbanova S.R. Possibilities of optimization of obstetric tactics of conducting pregnancy and childbirth in patients with Isthmiko-cervical insufficiency P markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik RUDN, seriya: Meditsina*. 2009;6:196–200 (in Russ.).
10. Magnesium metabolism and the therapeutic value of its drugs. Manual for physicians. M.: Medpraktika-M; 2004 (in Russ.).
11. Sidelnikova V.M. Prevention and treatment of threatening premature delivery. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;3:43–48 (in Russ.).
12. Makarov O.V., Bakhareva I.V., Kuznetsov P.A., Romanovskaya V.V. Modern Approaches to the Prediction of Premature Births. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007;7(6):10–15 (in Russ.).
13. Medvedev M.V. Fundamentals of ultrasound screening in the 18–21 week of pregnancy. M.: Real Time; 2015 (in Russ.).
14. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):351.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.
15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17a-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol*. 2011;28:389. DOI: 10.1055/s-0031-1272967.
16. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Ivannikov S.E., Mirzoeva G.T. Possibilities of early diagnosis of cervical insufficiency for the prevention of premature premature births. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015;2(85):117–123 (in Russ.).
17. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with ischemic-cervical insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2016;2:64–69 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313–47.2016.10.2.064–069].
18. 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;31:579–587. DOI: 10.1002/uog.5323.
19. Habitual loss of pregnancy: a teaching method. Ed. Belotserkovtseva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. Surgut: IC of Surgut; 2014 (in Russ.).
20. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008(1):42.e1–42.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
21. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126:125. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000850.
22. Alfirevic Z., Owen J., Carreras Moratonas E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):146–151. DOI: 10.1002/uog.12300.
23. Levin I., Salzer L., Maslovitz S. et al. Outcomes of Mid-Trimester Emergency Cerclage in Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(4):246–250. DOI: 10.1159/000338734.
24. Kokh L.I., Nazarenko L.P., Tsukanova Zh.V., Satysheva I.V. Dysplasia of connective tissue as one of the possible causes of ischemic-cervical insufficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010;58(3):45–49 (in Russ.).
25. Filippova N.A. The Role of Algorithm of Ultrasonic Monitoring in the Optimization of the Results of Multiple Pregnancy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;2:99–103 (in Russ.).
26. Bepalova O.N., Sargsyan G.S. Obstetrical pessaries in clinical practice. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015;64(2):97–107 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD64297-107.
27. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an openlabel randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1800–1806. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60300-0.
28. Nazarenko T.A. Gestagens in the practice of an obstetrician-gynecologist. (Electronic resource). URL: <https://openmedcom.ru/lections/469>. Access date: 12.07.2019 (in Russ.).
29. Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Maintenance of a successful pregnancy: the role of the drug Dyufaston. *Mezhdunarodnyy Byulleten': Akusherstvo i Ginekologiya*. 2003;1:1–6 (in Russ.).

30. Voevodin D.A. Cytokine-hormonal interactions: the situation of the immunoendocrine regulatory system. *Pediatriya*. 2006;1:95–102 (in Russ.).
31. Egorova T.A., Bazina M.I. Experience in the application of morning care with threatening premature birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004;4(4):58–60 (in Russ.).
32. Dobrokhotova Yu.E. Utrozestan in the treatment of miscarriage. M., 2005 (in Russ.).
33. Kokh L.I., Satysheva I.V. Diagnostics and results of treatment of isthmico-cervical insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7(2):29–32 (in Russ.).
34. Savelyeva G.M., Shalin R.I., Kurtser M.A. et al. Premature birth, as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;8-2:4–10 (in Russ.).
35. Sidelnikova V.M. Premature birth. M.; 2006 (in Russ.).
36. Pustotina O.A. Justification for the use of morning dress in the second half of pregnancy. *Trudnyy patsiyent*. 2005;3(9):14–17 (in Russ.).
37. Talalayev V.Yu., Lomonova M.A., Zaichenko I.E. The effect of cytotrophoblast cell sonmaturation and the function of T-lymphocytes producing cytokines. *Immunologiya*. 2006;27(2):68–73 (in Russ.).
38. Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council within the framework of the 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18–21, 2015). Information mail. M.: Editorial staff of the magazine Status Praesens; 2015 (in Russ.).
39. Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B., Dikke G.B. Isthmiko-cervical insufficiency: modern basic therapy. *Farmateka*. 2015;3:38–43 (in Russ.).
40. Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsova O.V., Mezentseva L.E., Popova L.V. Magnesium preparations in the complex treatment of miscarriages. *RMJ*. 2017;2:116–120 (in Russ.).
41. Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B., Dikke G.B. Isthmiko-cervical insufficiency: modern basic therapy. *Pharmateka*. 2015;3:38–43 (in Russ.).
42. The clinical protocol "Premature birth". M.; 2013 (in Russ.).
43. Order of the Ministry of Health of Russia from 01.11.2012 N 572n (Edited on January 17, 2014) "On approval of the order of medical care in the field of obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)" (registered in the Ministry of Justice of Russia on 02.04.2013 N 27960) (in Russ.).
44. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Milusheva A.K. Correction of ischemic-cervical insufficiency during prolapse of the fetal bladder: the possibility of therapy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;9:106–109 (in Russ.).
45. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Premature birth — diagnosis and therapy. *Meditinskiy sovet. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;9:50–54 (in Russ.).
46. Posiseeva L.V., Kriventseva T.A., Sotnikova N.Yu. et al. Immunocytotherapy in pregnancy training of women with miscarriage of early pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;3:21–24 (in Russ.).

Сведения об авторе:

Кузнецова Ольга Викторовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0003-0842-859X;
Зарубеева Екатерина Васильевна — ординатор, ORCID iD 0000-0002-5778-8762.
1ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
2ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 9.
Контактная информация: *Кузнецова Ольга Викторовна, e-mail: doctor_olja1973@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 14.08.2019.*

About the author:

1Olga V. Kuznetsova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-0842-859X;
2Ekaterina V. Zarubeeva - MD, resident, ORCID iD 0000-0002-5778-8762.
1Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.
2N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid. 3/9, B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation.
Contact information: *Olga V. Kuznetsova, e-mail: doctor_olja1973@mail.ru.*
Financial Disclosure: *author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.08.2019.*