



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (78) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВА
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (78)

2025

апрель

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.396

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ОСНОВАНИИ МАРКЕРОВ ДЕГРАДАЦИИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. Мицкевич <https://orcid.org/0009-0002-0326-0919>.

Н.Н. Яроцкая E-mail: YarotskayaN@mail.ru

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. УНП 300002704
Тел.: +375 (212) 60-13-95 E-mail: admin@vsmu.by

✓ **Резюме**

Актуальность исследования связана с субъективностью существующих методов диагностики истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Пальпация и ультразвуковое исследование шейки матки операторозависимы, их результаты могут противоречить друг другу. В настоящее время отсутствует лабораторный маркер преждевременного созревания шейки матки, который бы позволил установить диагноз ИЦН и прогнозировать исход беременности. Целью исследования было оценить клиническую значимость определения гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в отношении реализации ИЦН и прогнозирования исходов беременности. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 95 беременных женщин здоровых и с ИЦН. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) была оценена концентрация гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в цервикальном секрете и моче. Результаты. Концентрация гиалуроновой кислоты и нейраминидазы изменяется с течением беременности и у здоровых беременных, и у пациентов с ИЦН. Исследование выявило связь концентрации гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в моче и цервикальном секрете и дебютом ИЦН и последующей продолжительностью беременности. Концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете 1480,00 пкг/мл и выше соответствовала клиническим проявлениям ИЦН, а ее значения 470,00 пкг/мл и менее ($p \leq 0,05$) при дебюте ИЦН – низкому риску преждевременных родов. Значения нейраминидазы в цервикальном секрете 12000 пкг/мл и более были сопряжены со сверхранными и ранними преждевременными родами у беременных женщин с ИЦН. Заключение. Множество факторов риска ИЦН являются неконтролируемыми во время беременности. Однако понимание процессов трансформации межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки позволяет своевременно определять уровень и объем оказания медицинской помощи. Внедрение лабораторной диагностики концентрации гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в моче и цервикальном секрете у беременных женщин с риском ИЦН в 18 недель беременности и в 26 недель беременности позволит улучшить перинатальные исходы беременности.

Ключевые слова. Истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, гиалуроновая кислота, нейраминидаза.

PREDICTION OF PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH CERVICAL INSUFFICIENCY BASED ON MARKERS OF DEGRADATION OF INTERCELLULAR SUBSTANCE OF CONNECTIVE TISSUE OF THE CERVIX

E.A. Mitskevich <https://orcid.org/0009-0002-0326-0919>.

N.N. Yarotskaya E-mail: YarotskayaN@mail.ru

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", 210009, Vitebsk, Frunze Ave., 27. UNP 300002704 Tel.: +375 (212) 60-13-95 E-mail: admin@vsmu.by

✓ *Resume*

The relevance of the study is associated with the subjectivity of existing methods for diagnosing cervical insufficiency (CI). Palpation and ultrasound examination of the cervix are operator-dependent, their results may contradict each other. Currently, there is no laboratory marker of premature ripening of the cervix that would allow diagnosing CI and predicting pregnancy outcome. The aim of the study was to evaluate the clinical significance of determining hyaluronic acid and neuraminidase in relation to the implementation of CI and predicting pregnancy outcomes. Materials and methods. The study involved 95 healthy pregnant women and those with CI. Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the concentration of hyaluronic acid and neuraminidase in cervical mucus and urine was estimated. Results. The concentration of hyaluronic acid and neuraminidase changes during pregnancy in both healthy pregnant women and patients with CI. The study revealed a relationship between the concentration of hyaluronic acid and neuraminidase in urine and cervical mucus and the onset of CI and the subsequent duration of pregnancy. The concentration of neuraminidase in cervical mucus of 1480.00 pg/ml and above corresponded to clinical manifestations of CI, and its values of 470.00 pg/ml and less ($p \leq 0.05$) at the onset of CI - to a low risk of preterm labor. Neuraminidase values in cervical mucus of 12,000 pg/ml and above were associated with very early and early preterm labor in pregnant women with CI. Conclusion. Many risk factors for CI are uncontrollable during pregnancy. However, understanding the processes of transformation of the intercellular substance of the connective tissue of the cervix allows timely determination of the direction and amount of medical care. The introduction of laboratory diagnostics of the concentration of hyaluronic acid and neuraminidase in urine and cervical mucus in pregnant women at risk of CI at 18 weeks of pregnancy and at 26 weeks of pregnancy will improve perinatal pregnancy outcomes.

Keywords. Cervical insufficiency, premature labor, hyaluronic acid, neuraminidase.

Актуальность

Диагностика преждевременных родов осуществляется прежде всего на основании клинических данных: маточной активности и раскрытия шейки матки. Уточняющий уровень диагностики определяется результатами ультразвуковой цервикометрии, в том числе в декретируемые сроки для здоровых пациентов и динамического исследования для пациентов с высоким риском преждевременных родов. Особое значение имеет лабораторная диагностика, как непосредственно специфических маркеров, так и маркеров воспаления. Цель специфических для преждевременных родов биологических маркеров (плацентарный альфа-макроглобулин-1 (PAMG-1), фетальный фибронектин (fFN)) – с высокой степенью точности предсказать сроки преждевременного разрыва плодных оболочек [1,2]. Отдельное важное значение имеет инфекционный скрининг и лечение нарушений микробиоты влагалища, цервикального канала, нижних мочевыводящих путей (бактериоскопическое и культуральное исследования) [3-5]. Прерывание беременности в значительном числе случаев протекает на фоне локальных и системных инфекционно-воспалительных процессов, начиная с хориоамнионита, ОРВИ, перитонита и др. С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы, рост прокальцитонина позволяют, с учетом физиологических гравидарных изменений, подтвердить патологические процессы.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (Код по МКБ-10 O34.3) вносит значимый самостоятельный вклад в поздние самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, перинатальные потери и имеет распространенность 1-9% в популяции, а при привычном невынашивании – 16-43% [6]. Эти цифры зависят от критериев диагноз: пальпация и ультразвуковое исследование шейки матки операторозависимы, их результаты могут противоречить друг другу, что определяет трудности для своевременности диагностики и лечения этой бессимптомной патологии.

Основные факторы риска ИЦН не являются модифицируемыми, управляемыми. Так, отягощенный анамнез по невынашиванию беременности (привычный выкидыш, ИЦН, преждевременные роды), ятрогенные и родовые травмы шейки матки, нарушения менструального цикла гормонального генеза, недифференцированная дисплазия соединительной ткани средней и тяжелой степени во время беременности [7-11] ставят перед врачом-акушером-гинекологом сложные задачи. Такие современные и эффективные меры прегравидарной подготовки как гормональная поддержка и профилактический серкляж не

показаны всем и не могут устранить все риски ИЦН. В последние годы в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости ИЦН, что может быть связано с универсальными тенденциями: увеличение возраста беременных и как следствие увеличение накопленной заболеваемости, а также наращивание темпов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на фоне общего снижения рождаемости.

Поэтому интерес представляет поиск специфического лабораторного маркера преждевременного созревания шейки матки, который бы позволил установить диагноз ИЦН и прогнозировать исход беременности.

Для анатомии и физиологии шейки матки огромное значение имеет соединительная ткань. Межклеточное вещество соединительной ткани играет ключевую роль в поддержании структурной целостности и функциональности шейки матки, особенно во время беременности. Кроме воды, оно состоит из нескольких основных компонентов, каждый из которых выполняет свои функции: коллагеновые и эластиновые волокна обеспечивают прочность, эластичность и растяжимость; протеогликаны и гликозаминогликаны поддерживают гидратацию ткани; фибробласты синтезируют компоненты межклеточного вещества, такие как коллаген и эластин. Все эти составляющие в своем многообразии существуют и функционируют для обеспечения механической прочности шейки матки (защитная функция), а также эластичности и растяжимости (ремоделирование для обеспечения родового акта).

Во время беременности под влиянием гормонов (прогестерон, релаксин) происходят значительные изменения в составе и структуре межклеточного вещества, что способствует размягчению и раскрытию шейки матки в процессе родов. К сожалению, это происходит не только в сроке доношенной беременности, но и при реализации самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов.

Маркерами-кандидатами для исследования особенностей трансформации межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки были выбраны гиалуроновая кислота и нейраминидаза. Гиалуроновая кислота – гликозаминогликан, основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки. Нейраминидаза – фермент, гликозид-гидролаза, обеспечивающий процессы синтеза и распада гликозидных связей в гликозаминогликанах и их соединениях с белками, являющихся основой межклеточного вещества. Таким образом, во время беременности и, особенно, при «созревании» шейки матки, ее размягчении и укорочении, концентрация и гиалуроновой кислоты, и нейраминидазы в биологических жидкостях должны увеличиваться, отражая процессы этой внутренней трансформации межклеточного вещества. Особый интерес исследования активности нейраминидазы у пациентов с ИЦН представляет предположение, что этот показатель может выражать в том числе вирусный вклад в сложный многокомпонентный патомеханизм досрочного прерывания беременности [12, 13]. Широкого использования тест-систем диагностики вирусного кольпита, цервицита, хорионамнионита с настоящее время нет, в тоже время роль вирусов в отношении перинатальных потерь несомненна [14-19].

Выбор оптимальной тактики ведения пациента с ИЦН всегда сопряжен с крайне высоким уровнем ответственности, связанной с субъективностью пальпации и ультразвуковой оценки шейки матки; необходимостью выбора между монотерапией гестагеном, вагинальным серкляжем или акушерским разгружающим пессарием; ценой ошибки. Анализ концентрации гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в биологических жидкостях здоровых беременных женщин и беременных женщин с ИЦН позволит оценить значимость этих кандидатов для практического использования в диагностике ИЦН и совершенствовании оказания медицинской помощи данным пациентам.

Цель исследования - оценить клиническую значимость определения гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в цервикальном секрете и моче в отношении реализации ИЦН и прогнозирования исходов беременности.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках задания 01.10 «Разработать и внедрить алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с риском ИЦН и беременным женщинам с ИЦН» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (2021–2025 гг.) Министерства здравоохранения Республики

Беларусь. Обследованы 95 пациентов, получавших лечение на клинических базах учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический родильный дом» и учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический специализированный центр» в 2021-2024 гг. В основную группу (n=53) были включены пациенты с ИЦН во время беременности, в контрольную (n=42) – пациенты без ИЦН во время беременности. Критериями включения в основную группу были: согласие пациента, спонтанная одноплодная беременность, ИЦН. Критерии исключения: беременность на фоне ВРТ, многоплодие. Критерии выбытия: отказ от дальнейшего участия в исследовании. Критериями включения в основную группу были: согласие пациента, спонтанная одноплодная беременность, отсутствие ИЦН во время настоящей беременности и ИЦН в анамнезе. Критерии исключения: беременность на фоне ВРТ, многоплодие. Критерии выбытия: отказ от дальнейшего участия в исследовании.

С помощью ИФА выполнена оценка маркеров состояния внеклеточного матрикса соединительной ткани шейки матки: определение гиалуроновой кислоты, нейраминидазы в цервикальном секрете и в моче. В работе использованы наборы для ИФА *Human CTX I (Cross Linked C-telopeptide of Type I Collagen, Elabscience, Китай) Cat: E-EL-H0835, Human Hyaluronic Acid (ELK Biotechnology, Китай) Cat: ELK8497, Human NEU1 (Sialidase-1, Fine Test, Китай) Cat: EH4733*. Учет результатов иммуноферментного анализа осуществляли на спектрофотометре универсальном Ф 300 ТП (свидетельство о поверке ВТ 13-0074398-6022 до 27.06.2023г.) при длине волны 450 нм.

Оказание медицинской помощи осуществлялось в рамках национального клинического протокола [20]. Всем пациентам разъяснялась цель исследования, оформлялось письменное информированное согласие. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ВГМУ. Беременные женщины с ИЦН обследованы при установлении диагноза, через 1 месяц после начала лечения (вагинальный серкляж, акушерский разгружающий пессарий, терапия гестагенами) и в 31-33 недели беременности. Здоровые беременные женщины без ИЦН также обследованы трехкратно в каждом триместре беременности: в 12-14 недель, в 17-21 неделю и в 31-33 недели беременности.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ *Microsoft Excel* (из пакета *Microsoft Office 2016*) и *STATISTICA* (версия 12.0). Используются методы параметрической и непараметрической статистики в зависимости от нормальности распределения полученных значений. Соответственно результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$) или медианы и процентилей (Me (25; 75)). Анализ полученных значений проводили в том числе в сравнительном аспекте между независимыми выборками (беременные с ИЦН, и здоровые беременные) и зависимыми выборками (динамика показателей в течение беременности). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Научная работа финансирована из республиканского бюджета и внебюджетных средств Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в рамках выполнения задания 01.10 «Разработать и внедрить алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с истмико-цервикальной недостаточностью на основе состояния внеклеточного матрикса шейки матки» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (2021-2025 годы).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Процесс публикации статьи финансирован авторами лично.

Результаты и обсуждение

Пациенты были сопоставимы по возрасту (31 и 33 года) и паритету (1,7 и 1,9). Факторами риска ИЦН в основной группе при достоверном уровне различий были: преждевременные роды в анамнезе (ОР=1,37); ИЦН в анамнезе (ОР=1,36); ≥ 2 медицинских аборта или вакуум аспирации в анамнезе (ОР=1,47); дисплазия шейки матки в анамнезе (ОР=1,35); ДЭЭ в анамнезе (ОР=1,39); ≥ 3 инструментальных расширений цервикального канала в анамнезе (ОР=1,36); гиперпролактинемия (ОР=1,34); нарушения менструальной функции (ОР=1,37);

недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) тяжелой степени (OR=1,19) [10,21]. Большинство установленных факторов риска ИЦН во время беременности не являлись управляемыми (модифицируемыми), и были связаны с накопленной заболеваемостью и отягощенным анамнезом. Иных значимых различий по хроническим заболеваниям, особенностям репродуктивной функции не выявлено.

Критерием ИЦН во время беременности было укорочение сомкнутой части шейки матки до 25 мм и менее, подтвержденное данными осмотра и ультразвуковой цервикометрии. Средний гестационный срок дебюта ИЦН был 21 неделя.

В таблицах 1-4 представлены результаты исследования концентрации гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в цервикальном секрете и моче в основной и контрольной группах.

Таблица 1 – Концентрация гиалуроновой кислоты в цервикальном секрете в основной и контрольной группах (нг/мл)

Категория пациентов	1 проба (Me (25; 75))	2 проба (Me (25; 75))	3 проба (Me (25; 75))	$p \leq 0,05$
Основная группа	50,84 (37,68; 96,82)	63,21 (48,34; 108,90)	81,04 (43,63; 150,55)	
Контрольная группа	50,50 (47,58; 52,14)	78,95 (54,01; 89,83)	218,58 (76,63; 252,54)	*

*- определены достоверные различия

У всех беременных концентрация гиалуроновой кислоты в цервикальном секрете прогрессивно возрастала с увеличением срока беременности. У здоровых беременных в третьем триместре зарегистрирована максимальная статистически значимая концентрация. Однако у пациентов с ИЦН при увеличении срока беременности такой тенденции не было, что подтверждало – методы коррекции ИЦН (терапия гестагенами, серкляж, акушерский разгружающий пессарий) влияли на процессы трансформации межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки.

Таблица 2 – Концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете в основной и контрольной группах (пг/мл)

Категория пациентов	1 проба (Me (25; 75))	2 проба (Me (25; 75))	3 проба (Me (25; 75))	$p \leq 0,05$
Основная группа	1479,97 (90,71; 3229,62)	611,55 (306,39; 1649,22)	635,82 (318,02; 2090,01)	*
Контрольная группа	333,50 (167,15; 526,71)	337,67 (208,17; 907,79)	620,94 (168,59; 1203,77)	

*- определены достоверные различия

У беременных женщин с ИЦН максимальный уровень нейраминидазы в цервикальном секрете определен при установлении диагноза (дебюте ИЦН), затем снижался к месяцу от начала лечения, но оставался стабильным во втором и третьем триместрах. У здоровых беременных женщин концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете возрастала в течение беременности и достигала двухкратного увеличения (620,94 пг/мл) в третьем триместре.

Таблица 3 – Концентрация гиалуроновой кислоты в моче в основной и контрольной группах (нг/мл)

Категория пациентов	1 проба (Me (25; 75))	2 проба (Me (25; 75))	3 проба (Me (25; 75))	$p \leq 0,05$
Основная группа	96,44 (40,90; 470,71)	65,73 (38,97; 127,26)	96,55 (56,6; 261,93)	
Контрольная группа	103,52 (64,87; 331,75)	90,24 (50,04; 375,16)	138,10 (91,93; 274,19)	

Таблица 4 – Концентрация нейраминидазы в моче в основной и контрольной группах (нг/мл)

Категория пациентов	1 проба (Me (25; 75))	2 проба (Me (25; 75))	3 проба (Me (25; 75))	$p \leq 0,05$
Основная группа	61,71 (47,37; 87,69)	107,84 (56,12; 234,74)	97,24 (63,6; 307,76)	
Контрольная группа	65,18 (45,22; 129,97)	71,21 (54,64; 283,20)	64,51 (44,86; 106,59)	

При исследовании мочи пациентов обеих групп исследования определено, что значения гиалуроновой кислоты и нейраминидазы имели тенденцию к увеличению без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Определяющими для выбора метода коррекции были отягощенный анамнез, срок беременности, выраженность укорочения и раскрытия шейки матки [21]: с 14 до 28 недель беременности при длине шейки матки 25 мм и отсутствии у пациента отягощенного анамнеза по невынашиванию беременности назначался микронизированный вагинальный прогестерон с последующей динамической ультразвуковой цервикометрией. С 16 до 24 недель беременности при прогрессирующем укорочении шейки матки до 25 мм и менее и без пролабирования плодного пузыря по данным минимум двух последовательно выполненных трансвагинальных ультразвуковых цервикометрий выполнялся лечебный плановый вагинальный серкляж, а при сохраненной длине шейки матки не менее 10 мм, без маточной активности, при пролабировании плодного пузыря в цервикальный канал до уровня наружного зева выполнялся лечебный экстренный серкляж. С 25 до 34 недель беременности коррекция истмико-цервикальной недостаточности осуществлялась только акушерским разгружающим пессарием.

Вагинальный серкляж использован в среднем в 20 недель (в том числе, 3 профилактических вагинальных серкляжа в 16 недель гестации), акушерский разгружающий пессарий – в 24 недели гестации, монотерапия гестагеном была использована при дебюте ИЦН в 22 недели гестации.

Исходы беременностей были следующие: в контрольной группе все пациенты родили доношенных детей; в основной группе срочных родов было 84,9%, преждевременных – 15,1%. Из преждевременных родов двое было в 26 и 29 недель беременности, остальные – после 32 недель беременности. Все пациенты основной группы, получавшие монотерапию гестагеном, родили детей в срок.

В таблицах 5-7 представлены результаты исследования концентрации гиалуроновой кислоты и нейраминидазы в цервикальном секрете и моче у беременных женщин с ИЦН, корригированной разными методами.

Таблица 5 – Концентрация гиалуроновой кислоты в цервикальном секрете у беременных женщин с ИЦН, корригированной у беременных женщин с ИЦН, корригированной разными методами, и здоровых женщин (нг/мл)

Категория пациентов	1 проба	2 проба	проба	≤ 0,05
Беременные женщины с ИЦН	50,84 (37,68; 96,82)	63,21 (48,34; 108,90)	81,04 (43,63; 150,55)	
Беременные женщины с ИЦН, корригированной вагинальным серкляжем	59,97 (38,89; 165,15)	79,50 (52,02; 211,04)	82,52 (45,13; 157,50)	
Беременные женщины с ИЦН, корригированной акушерским разгружающим пессарием	67,85 (53,40; 86,75)	67,14 (40,06; 104,42)	89,42 (20,66; 298,32)	
Беременные женщины с ИЦН, корригированной гестагеном	33,45 (25,41; 37,74)	40,09 (30,99; 48,79)	(28,47; 48,79)	*
Здоровые беременные	50,50 (47,58; 52,14)	78,95 (54,01; 89,83)	(76,63; 252,54)	*

*- определены достоверные различия

Все методы лечения снижали концентрацию гиалуроновой кислоты в цервикальном секрете в сравнении во здоровыми беременными. У беременных женщин с ИЦН, корригированной гестагеном, эта тенденция была статистически достоверна в сравнении с другими методами лечения ИЦН ($p \leq 0,05$).

Таблица 6 – Концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете у беременных женщин с ИЦН, корригированной разными методами, и здоровых женщин (пг/мл)

Категория пациентов	1 проба	2 проба	3 проба	≤ 0,05
Беременные женщины с ИЦН	(90,71; 3229,62)	611,55 (306,39; 1649,22)	635,82 (318,02; 2090,01)	*
Беременные женщины с ИЦН, корригированной вагинальным серкляжем	(460,61; 2050,88)	550,13 (91,91; 1331,58)	647,10 (258,09; 2170,11)	*
Беременные женщины с ИЦН, корригированной акушерским разгружающим пессарием	(1732,63; 10589,21)	611,55 (176,60; 640,60)	633,60 (446,87; 13562,54)	*
Беременные женщины с ИЦН, корригированной гестагеном	472,34 (279,23; 3229,62)	(4380,29; 8122,89)	444,22 (250,40; 638,03)	*
Здоровые беременные	333,50 (167,15; 526,71)	337,67 (208,17; 907,79)	620,94 (168,59; 1203,77)	

*- определены достоверные различия

Наиболее значимые результаты получены у пациентов с ИЦН, получавших монотерапию гестагеном: при установлении диагноза концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете была минимальной. Спустя месяц десятикратно возрастала, но к третьему триместру возвращалась не только к исходному уровню, но и к минимальному среди всех пациентов с ИЦН ($p \leq 0,05$).

В подгруппе лечения серкляжем у двух женщин произошли преждевременные роды в 26 и 29 недель беременности. В то же время именно у них зарегистрирован максимально высокий уровень нейраминидазы в цервикальном секрете (14 000 пг/мл и 12000 пг/мл) ($p \leq 0,05$) – за 1-2 недели до родов.

Концентрация гиалуроновой кислоты в моче у здоровых беременных женщин несколько снижалась во втором триместре и затем повышалась в третьем, однако без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Подобное наблюдалось и у пациентов с ИЦН. Однако в подгруппе с использованием серкляжа концентрация гиалуроновой кислоты в моче в третьем триместре была относительно выше, что может быть связано с наиболее ранним сроком дебюта ИЦН в этой подгруппе и случаями экстренного серкляжа с пролабированием плодного пузыря. Значимых различий в концентрации нейраминидазы в моче у беременных женщин с ИЦН, корригированной разными методами, и у здоровых женщин отмечено не было.

Таблица 7 – Концентрация гиалуроновой кислоты в моче у беременных женщин с ИЦН, корригированной у беременных женщин с ИЦН, корригированной разными методами, и здоровых женщин (нг/мл)

Категория пациентов	1 проба (Me (25; 75))	2 проба (Me (25; 75))	3 проба (Me (25; 75))	$p \leq 0,05$
Беременные женщины с ИЦН	96,44 (40,90; 470,71)	65,73 (38,97; 127,26)	96,55 (56,6; 261,93)	
Беременные женщины с ИЦН, корригированной вагинальным серкляжем	78,78 (40,46; 188,76)	55,34 (38,00; 127,26)	174,61 (68,18; 306,15)	
Беременные женщины с ИЦН, корригированной акушерским разгружающим пессарием	255,85 (48,79; 601,54)	65,27 (32,30; 66,18)	63,46 (38,06; 96,55)	*
Беременные женщины с ИЦН, корригированной гестагеном	188,53 (44,59; 507,47)	104,80 (74,38; 259,43)	58,34 (31,42; 80,84)	*
Здоровые беременные	103,52 (64,87; 331,75)	90,24 (50,04; 375,16)	138,10 (91,93; 274,19)	

*- определены достоверные различия

Выводы

Анализ полученных данных позволяет заключить, что концентрация и гиалуроновой кислоты, и нейраминидазы в биологических жидкостях изменяется как у здоровых женщин в разных триместрах беременности, так и у пациентов с ИЦН. Именно в цервикальном секрете изменения маркеров-кандидатов трансформации межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки наиболее показательны и вариабельны.

В сравнении со здоровыми беременными пациентами, у женщин с ИЦН при увеличении срока гестации концентрация гиалуроновой кислоты в цервикальном секрете прогрессивно снижалась. Эта тенденция не зависела от метода коррекции ИЦН и свидетельствовала о влиянии всех методов лечения (гестагенная терапия, вагинальный серкляж и акушерский разгружающий пессарий) на процессы трансформации межклеточного вещества соединительной ткани шейки матки.

Концентрация нейраминидазы демонстрировала статистически значимые различия при дебюте заболевания, а также имела прогностическое значение для исхода беременности. У беременных женщин с ИЦН дебют заболевания был сопряжен с максимальной активностью нейраминидазы в цервикальном секрете, которая затем снижалась к месяцу от начала лечения и оставалась стабильной во втором и третьем триместрах. Определено, что концентрация нейраминидазы в цервикальном секрете 1480,00 пкг/мл и выше

соответствует клиническим проявлениям ИЦН с высокими показателями чувствительности и специфичности ($\text{Se} = 77\%$, $\text{Sp} = 84\%$).

При оценке различий исследуемых показателей при установлении диагноза и накануне родоразрешения оказалось, что значение нейраминидазы у пациентов с впервые диагностированной ИЦН, но с доношенной беременностью, было статистически значимо ниже и составило 470,00 пг/мл. При наличии клинических проявлений ИЦН и соответствующем низком значении нейраминидазы, такой результат может быть рассмотрен как маркер-предиктор благоприятного исхода беременности ($\text{Se} = 89\%$, $\text{Sp} = 86\%$).

В тоже время накануне (за 1-2 недели) ранних и сверхранних преждевременных родов зафиксирован максимально высокий уровень нейраминидазы в цервикальном секрете (14000 пг/мл и 12000 пг/мл) ($p \leq 0,05$). Таким образом, значение нейраминидазы 12000 пг/мл и выше может быть рассмотрен как маркер-предиктор скорого завершения беременности при ИЦН ($\text{Se} = 95\%$, $\text{Sp} = 91\%$).

Значимые и вариабельные величины концентрации нейраминидазы в цервикальном секрете у женщин с ИЦН во время беременности могут быть связаны как с активным расщеплением гликопротеинов, гликолипидов и олигосахаридов в межклеточном веществе при его трансформации (непосредственная функция фермента), но так и воспалительным ответом, часто сопровождающим преждевременные роды. Роль нейраминидазы в детекции вирусного вклада в воспалительные процессы цервикального канала, эндометрита и хориоамнионита, сопровождающих преждевременные роды, беременности требует дальнейшего исследования.

Диагностика ИЦН должна быть основана на комплексной оценке длины шейки матки пальпаторно и с помощью ультразвука. Лабораторная диагностика позволит дополнить обследование и уточнить прогнозы для пролонгирования беременности. У беременных женщин с риском ИЦН целесообразно в 18 и 26 недель гестации определять значение нейраминидазы в цервикальном секрете. Широкий диапазон соответствующих значений может свидетельствовать либо о доклиническом дебюте ИЦН (1480,00 пг/мл), либо о достаточности и эффективности стандартной терапии, в том числе монотерапии гестагеном (470,00 пг/мл), либо о высоком риске скорых преждевременных родов (12000 пг/мл и выше), что позволит своевременно оказать медицинскую помощь на соответствующем перинатальном уровне для выхаживания недоношенного ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rouholamin S, Razavi M, Rezaeinejad M, Sepidarkish M. A diagnostic profile on the PartoSure test. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Dec;20(12):1163-1170. doi: 10.1080/14737159.2020.1848549. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33175636.
2. Getahun D, Sacks DA, Shi J, Xie F, Khadka N, Chiu VY, Mensah NA, Avila CC, Yeh M, Kawatkar AA, Ruma MS, Joyce D, Fassett MJ. Management, Utilization, and Outcomes of Preterm Labor in an Integrated Health Care System. *Am J Perinatol.* 2024 Dec;41(16):2214-2221. doi: 10.1055/s-0044-1786545. Epub 2024 May 7. PMID: 38714204.
3. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):503-521. doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.001. PMID: 33121642.
4. Salmanov AG, Artyomenko V, Kocjuk IM, Mashyr NV, Berestoy OA, Beraia DY. CERVICITIS AS A CAUSE OF PRETERM BIRTH IN WOMEN. *Wiad Lek.* 2022;75(11 pt 2):2715-2721. doi: 10.36740/WLek202211201. PMID: 36591758.
5. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Oct;29(10):1249-1253. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.015. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36031053.
6. Ганчар Е.П., Колесникова Т.А., Сайковская В.Э., Кажина М.В. Возможности профилактики истмико-цервикальной недостаточности // Актуальные вопросы перинатологии : материалы областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». – Гродно, 2020. p.43-46. [Ganchar EP, Kolesnikova TA, Saykovskaya VE, Kazhina MV. Possibilities of prevention of cervical insufficiency // Aktualnye voprosy perinatologii: materialy oblastnoy ubileinoi nauchno-prakticheskoi konferencii, posviaschennoi 75-letiu uchrezhdeniia zdravoohraneniia «Grodnenskiy oblastnoi klinicheskii perinatalnyi centr». - Grodno, 2020. p.43-46.]
7. Pakhareno L, Perkhulyn O, Henyk N, Matviyukiv N. Evaluation of the risk factors of cervical insufficiency in women with infertility associated with anovulation. *Georgian Med News.* 2020 Jan;(298):27-33. PMID: 32141843.
8. Meng L, Öberg S, Sandström A, Wang C, Reilly M. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study. *BMC Med.* 2022 Oct 12;20(1):348. doi: 10.1186/s12916-022-02542-7. PMID: 36221132; PMCID: PMC9555073.
9. Мицкевич Е.А. Факторы риска самопроизвольного выкидыша у беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы

- 77 науч. сессии ВГМУ. – Витебск : ВГМУ, 2023. с. 123-126. [Mitskevich EA. Risk factors for spontaneous miscarriage in pregnant women with isthmio-cervical insufficiency // Dostizheniia fund., klin. mediciny i farmatsii : materialy 77 nauch. sessii VSMU. - Vitebsk: VSMU, 2023. p. 123-126.]
10. Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С., Разина М.Ф., Мелешко Ю.В. Прогнозирование исходов беременности у пациентов с истмико-цервикальной недостаточностью // Вестник ВГМУ. – 2022; №5 (21):56-68. [Mitskevich EA, Divakova TS, Razina MF, Meleshko YuV. Prediction of pregnancy outcomes in patients with cervical insufficiency // Vestnik of VSMU. - 2022; No. 5 (21): 56-68.]
 11. Yeo L, Romero R, Chaiworapongsa T, Para R, Johnson J, Kmak D, Jung E, Yoon BH, Hsu CD. Resolution of acute cervical insufficiency after antibiotics in a case with amniotic fluid sludge. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5416-5426. doi: 10.1080/14767058.2021.1881477. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33596766; PMCID: PMC8521637.
 12. Ng S, Chen M, Kundu S, Wang X, Zhou Z, Zheng Z, Qing W, Sheng H, Wang Y, He Y, Bennett PR, MacIntyre DA, Zhou H. Large-scale characterisation of the pregnancy vaginal microbiome and sialidase activity in a low-risk Chinese population. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021 Dec 20;7(1):89. doi: 10.1038/s41522-021-00261-0. PMID: 34930922; PMCID: PMC8688454.
 13. Cauci S, Culhane JF. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Feb;204(2):142.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.061. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21055720.
 14. Barinov SV, Tirkaya YI, Kadsyna TV, Lazareva OV, Medyanikova IV, Tshulovski YI. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jun;35(11):2122-2127. doi: 10.1080/14767058.2020.1781810. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576052.
 15. Khayargoli P, Mayrand MH, Niyibizi J, Audibert F, Laporte L, Lacaille J, Carceller AM, Lacroix J, Comète É, Coutlée F, Trottier H; HERITAGE Study Group. Association between Human Papillomavirus 16 Viral Load in Pregnancy and Preterm Birth. *Viruses.* 2024 Feb 15;16(2):298. doi: 10.3390/v16020298. PMID: 38400073; PMCID: PMC10892609.
 16. Wu G, Grassi P, Molina BG, MacIntyre DA, Sykes L, Bennett PR, Dell A, Haslam SM. Glycomics of cervicovaginal fluid from women at risk of preterm birth reveals immuno-regulatory epitopes that are hallmarks of cancer and viral glycosylation. *Sci Rep.* 2024 Sep 6;14(1):20813. doi: 10.1038/s41598-024-71950-x. PMID: 39242814; PMCID: PMC11379862.
 17. Stout MJ, Brar AK, Herter BN, Rankin A, Wylie KM. The plasma virome in longitudinal samples from pregnant patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Feb 9;13:1061230. doi: 10.3389/fcimb.2023.1061230. PMID: 36844406; PMCID: PMC9949529.
 18. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Lacaille J, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H; HERITAGE Study Group. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 1;4(9):e2125308. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25308. PMID: 34524433; PMCID: PMC8444026.
 19. Gholizadeh O, Yekanipour Z, Kivi S, Farahbod F, Aqayinejad M, Tasoujizade Y, Yasamineh S, Amini P, Akbarzadeh S, Hajiesmaeili M, Poortahmasebi V. Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and Gardnerella vaginalis, and their co-infection on infertility. *Microb Pathog.* 2023 Feb;175:105980. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105980. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36642287.
 20. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии : клинический протокол: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.02.2018 / Вильчук К.У. – Минск, 2018. – 203 с. [Medicinskoe nabludenie i okazanie medicinskoj pomoshci zhenshchinam v akusherstve i ginecologii: klinicheskii protocol: utv. Ministerstvom zdravoohraneniia Respubliki Belarus 19.02.2018 / Vilchuk KU. - Minsk, 2018: 203 p.]
 21. Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С., Сержантов Д.Ю., Халенкова Л.И. Прогнозирование акушерских осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных // Охрана материнства и детства. – 2022;1(39):С.5-12. [Mitskevich EA, Divakova TS, Serzhantov DYU, Khalenkova LI. Prediction of obstetric complications in undifferentiated connective tissue dysplasia in pregnant women // Ohrana materinstva i detstva. – 2022;1(39):С.5-12.]
 22. <https://medcenter.by/wp-content/uploads/2024/09/izmeneniya-v-klin-prot-aig.pdf>

Поступила 20.03.2025