

УДК 618.396

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.С. Селихова, Т.И. Костенко, С.А. Карапетян

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии*

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является основной причиной невынашивания беременности во втором триместре беременности (до 40 %), а в третьем триместре встречается у трети женщин с преждевременными родами. Диагностика данной патологии основывается на выявлении структурных изменений шейки матки, что определяет невозможность прогнозирования данной патологии до беременности. Современные морфологические исследования доказали, что в шейке матки преобладает соединительная ткань, представленная преимущественно коллагеном, обеспечивающим до 85 % веса ткани шейки матки, эластином и протеогликанами. Ключевым фактором формирования ИЦН в настоящее время считается дефект синтеза коллагена, и формирование несостоятельности шейки матки рассматривается как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Результаты исследований последних лет показывают, что недостаточность шейки матки является генетически детерминированным состоянием и полиморфизмы в генах, имеющих отношение к метаболизму соединительной ткани, могут играть определенную роль в развитии ИЦН.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, НДСТ, полиморфизм генов коллагена.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20

GENETIC ASPECTS OF CERVICAL INSUFFICIENCY PROBLEM

M.S. Selikhova, T.I. Kostenko, S.A. Karapetyan

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Department of obstetrics and gynecology*

Cervical insufficiency is the main cause of miscarriage in the second trimester of pregnancy (up to 40 %), and in the third trimester occurs in a one third of women with preterm birth. Diagnosis of this pathology is based on the identification of structural changes in the cervix, which determines the impossibility of predicting this pathology before pregnancy. Current morphological studies have shown that connective tissue predominates in the cervix, represented mainly by collagen, which provides up to 85 % of the weight of the cervical tissue, elastin and proteoglycans. A key factor in the development of CI is currently considered a defect in collagen synthesis and the development of cervical incompetence is considered as a manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia. The results of recent studies show that cervical insufficiency is a genetically determined condition and polymorphisms in genes related to the metabolism of connective tissue can play a role in the development of CI.

Key words: premature birth, cervical insufficiency, connective tissue dysplasia, collagen gene polymorphism.

Невынашивание беременности и преждевременные роды являются одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на большое внимание к этой проблеме и внедрение новых технологий, методов диагностики и лечения, частота преждевременных родов остается прежней на протяжении 25 лет [7, 33, 10, 11, 8, 2, 9, 15, 32, 27]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире рождается 15 млн детей раньше срока. Показатели преждевременных родов варьируются от 5 до 18 % от числа рожденных детей в разных странах. Приблизительно один миллион детей ежегодно умирает из-за осложнений, связанных с преждевременными родами, а выжившие недоношенные дети находятся в группе повышенного риска моторных и сенсорных нарушений, имеют трудности

в обучении и поведенческие проблемы [7, 33, 10, 11, 8, 2, 9, 15, 32, 27].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является основной причиной невынашивания беременности во втором триместре беременности (до 40 %), а в третьем триместре встречается у трети женщин с преждевременными родами [3, 7, 33]. Истмико-цервикальная недостаточность характеризуется укорочением длины шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм на всем протяжении ранее 37 недель беременности без клинической манифестации преждевременных родов [8, 10, 11]. Основным методом диагностики истмико-цервикальной недостаточности – трансвагинальное ультразвуковое измерение длины цервикального канала [8, 10, 11].

Скрининг длины шейки матки является методом, который используют для выявления женщин высокого риска по преждевременным родам без отягощенного анамнеза с целью своевременного проведения профилактических мероприятий [3, 10, 11, 25, 17, 15, 28, 24, 13].

Согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность» [31] при проведении 2-го скрининга в 18–20 недель всем пациенткам необходимо проведение цервикометрии. Беременным с высоким риском преждевременных родов (в анамнезе поздний выкидыш или ПР) УЗ-цервикометрия показана с 15–16 до 24 недель 1 раз в 1–2 недели, а также доплерометрия маточно-плацентарного кровотока в 18–20 и 30–34 недели. Рутинный трансвагинальный скрининг не рекомендован женщинам с цервикальным серкляжем, преждевременным разрывом плодных оболочек, многоплодной беременностью и предлежанием плаценты [3, 10, 11, 25, 17, 15, 28, 24, 13].

Таким образом, в настоящее время ИЦН диагностируется при наличии структурных изменений в шейке матки, а специфического теста для диагностики ИЦН вне беременности не существует. Информативность ранее проводимых тестов, таких как оценка длины шейки матки при гистеросальпингографии, оценка легкости введения расширителей Гегара без сопротивления не доказана. Нередко диагноз ИЦН основывается на исключении других причин преждевременных родов или анамнестических данных о наличии потерь беременности во II триместре [3].

В настоящее время меняется взгляд на этиологию формирования ИЦН, которая ранее рассматривалась в основном как результат эндокринопатий или травматизации шейки матки [3, 10, 32, 29]. К основным факторам риска относили невосстановленные разрывы шейки матки после предыдущих родов, при проведении хирургического аборта или внутриматочных манипуляций. Однако в настоящее время, согласно данным, представленным в протоколе МЗ РФ «Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации. Письмо МЗ РФ от 28.12.2018» [3], ключевым фактором формирования ИЦН считается дефект синтеза коллагена, обеспечивающего до 85 % веса ткани шейки матки. Современные морфологические исследования показали, что в шейке матки преобладает соединительная ткань, представленная преимущественно коллагеном I типа, эластином и протеогликанами, а также гладкая мускулатура, содержащая фибробласты, эпителий и кровеносные сосуды. По мнению ряда исследователей, нарушение состоятельности шейки матки может рассматриваться как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также указывают на определенную генетическую детерминированность данного осложнения: треть беременных с ИЦН имеют родственниц первой линии с таким же осложнением гестации [3, 10, 30, 21, 4, 29, 31, 19, 13, 14].

Современные достижения молекулярной биологии позволяют выделить основные механизмы развития дисплазии соединительной ткани: нарушения на генном

уровне, дисбаланс ферментативного и белкового обмена, для которых характерна повышенная активность протеаз, дисбаланс микро- и макроэлементов, играющих роль в образовании соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани может происходить вследствие аномального синтеза коллагена, чрезмерной деградации коллагена, нарушений структуры коллагеновых и эластиновых волокон, многих других неизученных на данный момент механизмов [30, 4, 29, 31]. В основе развития неспецифической дисплазии соединительной ткани лежат генные мутации или полиморфизмы, ответственные за синтез и катаболизм структурных белков соединительной ткани и ведущие к дефектам строения компонентов соединительной ткани или дефектам компонентов системы деградации и реструктуризации соединительной ткани [4].

Важность участия генетических факторов в реализации ИЦН также подтверждается и результатами многочисленных исследований, свидетельствующих, что у женщин с дифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (синдромы Эллера – Данло, Стиклера, Марфана) частота преждевременных родов, связанных с ИЦН, колеблется от 22 до 35 % [22].

Известно, что нарушение процессов ремоделирования соединительной ткани может быть обусловлено мутацией генов, кодирующих синтез коллагена. Есть два основных гена, которые связаны с аномалиями соединительной ткани и внеклеточного матрикса, ген коллагена 1 α 1 (COL1A1) и ген трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Ген COL1A1, кодирующий альфа1 цепь, содержит 51 экзон, в настоящее время в нем обнаружено более 600 возможных мутаций [30, 4, 29, 31]. Grant и соавторы (1996 г.) впервые описали полиморфизм G-T в первом интроне гена COL1A1 в сайте связывания для фактора транскрипции Sp1. Этот полиморфизм был связан также с низкой минеральной плотностью кости [30, 4, 29, 31, 19].

Большинство классов клеток в организме, в том числе эпителия, эндотелия, гематопоэтических и соединительной ткани, производят и имеют рецепторы для TGF- β . TGF- β 1 принимает активное участие в ремоделировании соединительной ткани посредством влияния на синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагенов I, III типов и фибронектина). Известно, что увеличенная активность TGF- β 1 является одним из ключевых факторов развития таких патологических процессов при синдроме Марфана и родственных наследственных дисплазиях соединительной ткани [30, 4, 29, 31, 19].

По данным Warren и его соавторов (2009 г.), женщины с недостаточностью шейки матки имели значительно более высокие частоты генотипа COL1A1 TT, а также полиморфизм Arg25Pro в гене TGF- β . Более четверти исследуемых с недостаточностью шейки матки имели родственницу первой степени с этим заболеванием. Это наблюдение дает дополнительную поддержку гипотезе о том, что это отчасти генетически обусловленное состояние. Кроме того, случаи с семейным анамнезом

невынашивания беременности имели более высокие частоты генотипа ТТ в гене COL1A1 по сравнению со случаями без семейного анамнеза [30, 4, 29, 31, 19].

Некоторые авторы отмечают роль генов, кодирующих продукцию матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), которая относится к цинк-зависимым эндопептидазам. В результате повышения активности MMP9 происходит апоптоз и ускоренное отщепление от базальной мембраны клеток соединительной ткани, что приводит к снижению ее прочностных характеристик. Рядом исследователей отмечены высокие сывороточные концентрации MMP9 при преждевременных родах, а также непосредственное участие указанного фермента в преждевременном разрыве плодных оболочек [6].

Результаты исследований показывают, что недостаточность шейки матки является генетически детерминированным состоянием и полиморфизмы в генах, имеющих отношение к метаболизму соединительной ткани, могут играть определенную роль в развитии ИЦН в ряде случаев. Тщательный сбор семейного анамнеза с учетом эпигенетических особенностей каждой пациентки и факторов окружающей среды будет способствовать прогнозированию этой сложной патологии и разработке своевременной и эффективной профилактики невынашивания беременности в данной группе пациенток [30, 4, 29, 31, 19, 14].

Разработка персонализированного прогнозирования развития ИЦН позволила бы выделить группы высокого риска по формированию данной патологии до появления структурных изменений шейки матки, усовершенствовать тактику ведения этих пациенток и снизить частоту невынашивания беременности и преждевременных родов. Однако в настоящее время исследования, посвященные генетическим и эпигенетическим аспектам формирования ИЦН, немногочисленны, результаты их нередко противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 41–45.
2. Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов // РМЖ. – 2015. – № 23 (20). – С. 1220–1223.
3. Письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-7991 от 28.12.2018 «Истмико-цервикальная недостаточность» // Гарант. – URL: <http://base.garant.ru/72199108> (дата обращения 18.03.2021).
4. Клинические рекомендации РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани» // XII Национальный конгресс терапевтов. – 2017.
5. Письмо МЗ РФ № 15-4/468-07 от 13.02.2020 «Нормальная беременность» // Гарант. – URL: <http://base.garant.ru/73969229/> (дата обращения 18.03.2021).
6. 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 Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 50–58.
7. Письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-9480 от 17.12.2013 «Преждевременные роды» // Гарант. – URL: <http://base.garant.ru/71225108/> (дата обращения 18.03.2021).

8. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения) // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2015. – № 1 (7). – С. 32–39.

9. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Астраханцева М.М. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение // Доктор.Ру. – 2014. – № 12 (100). – С. 30–33.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 119 (6). – P. 1308–1317.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 123 (2 Pt 1). – P. 372–379.

12. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk // Acta Inform Med. – 2014. – Vol. 22 (2). – P. 128–132.

13. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9832). – P. 2162–2172.

14. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 151–158.

15. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 215 (1). – P. e1–7.

16. Goya M., Pratorcorona L., Merced C., et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9828). – P. 1800–1806.

17. Kagan K.O., Sonek J. How to measure cervical length // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 45 (3). – P. 358–362.

18. Measurement of cervical length for prediction of preterm birth // RANZCOG college statement C-Obs 27. – 2015.

19. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E., et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy // J Biomech. – 2015. – Vol. 48 (9). – P. 1511–1523.

20. Norman J.E., Marlow N., Messow C.-M., et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multi-centre, randomised, double-blind trial // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 2106–2116.

21. Oxlund B.S., Ørtoft G., Brüel A., Danielsen C.C. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency // Reprod Biol Endocrinol. – 2010. – Vol. 30 (8). – P. 92.

22. Nicholls-Dempsey L., et al. Pregnancy outcomes in women with ehlers-danlos syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 220, no. 1. – P. S381–S382.

23. Rafael T.J., Berghella V., Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 9. Art. No.: CD009166. – DOI: 10.1002/14651858.CD009166.pub2.

24. Romero S.T., Holmgren C.C., Feltovich H., et al. Cervical length screening: a randomized trial assessing the impact on visit length and patient attitudes // J Ultrasound Med. – 2014. – Vol. 33 (12). – P. 2159–2163.

25. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E., et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (2). – P. 161–180.

26. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. – 2014. – Vol. 345 (6198). – P. 760–765.

27. Sentilhes L., Sénat M.V., Ancel P.Y., Azria E., et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. – Vol. 210. – P. 217–224.

28. McIntosh J., Feltovich H., Berghella V., Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 215 (3). – P. B2–7.

29. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21(2). – P. 106–112.

30. Warren J.E. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 110, no. 3. – P. 619–624.

31. Warren J.E., Nelson L.M., Stoddard G.J., et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 201 (4). – P. e1–5.

32. Williams Obstetrics. – 24th ed. – 2014. – 1377 p.

33. World Health Organization. Fact sheet: preterm birth. – 2018. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zaleskaya S.A., et al. Diagnostika i taktika vedeniya patsiyentok s istmiko-tservikal'noy nedostatochnost'yu [Diagnostics and management tactics of patients with isthmio-cervical insufficiency]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2018, vol. 20, no. 2, pp. 41–45. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Dobrokhotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. Prezhdevremennyye rody: analiz perinatal'nykh iskhodov [Premature birth: analysis of perinatal outcomes]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2015, no. 23 (20), pp. 1220–1223. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Pis'mo MZ RF № 15-4/10/2-7991 ot 28.12.2018 «Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost'» [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-7991 dated 28.12.2018 «Isthmic-cervical insufficiency»]. *Garant*. URL: <http://base.garant.ru/72199108> (date of viewing: 18.03.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Klinicheskiye rekomendatsii RNMOT «Displazii soyedinitel'noy tkani» [Clinical recommendations of the RSMOT «Connective tissue dysplasia»]. *XII Natsional'nyy kongress terapevtov* [XII National Congress of Physicians], 2017. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Pis'mo MZ RF № 15-4/468-07 ot 13.02.2020 «Normal'naya beremennost'» [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/468-07 dated 13.02.2020 «Normal pregnancy»]. *Garant*. URL: <http://base.garant.ru/73969229/> (date of viewing: 18.03.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Kononenko I.S. Polimorfizmy genov transformiruyushchego rostovogo faktora b1 i matriksnoy metalloproteinazy 9 kak molekulyarno-geneticheskiye prediktory formirovaniya istmiko-tservikal'noy nedostatochnosti u patsiyentok s nedifferentsirovannoy displaziyey soyedinitel'noy tkani [Polymorphisms of genes transforming growth factor β 1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular genetic predictors of isthmio-cervical insufficiency in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2020, vol. 19, no. 3, pp. 50–58. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Pis'mo MZ RF № 15-4/10/2-9480 ot 17.12.2013 «Prezhdevremennyye rody» [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-9480 dated 17.12.2013 «Premature birth»]. *Garant*. URL: <http://base.garant.ru/71225108/> (date of viewing: 18.03.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Savelyeva G.M., Shalina R.I. Prezhdevremennyye rody (diagnostika, taktika vedeniya) [Preterm labor (diagnosis, management tactics)]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya* [Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training], 2015, no. 1 (7), pp. 32–39. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Astrakhantseva M.M. Ugroza prezhdevremennykh rodov. Diagnostika i lecheniye [The threat of premature birth. Diagnostics and treatment]. *Doctor.Ru*, 2014, no. 12 (100), pp. 30–33. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins, Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2012, vol. 119 (6), pp. 1308–1317.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2014, vol. 123 (2 Pt 1), pp. 372–379.

12. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Inform Med*, 2014, vol. 22 (2), pp. 128–132.

13. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*, 2012, vol. 379 (9832), pp. 2162–2172.

14. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018, vol. 218 (2), pp. 151–158.

15. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, vol. 215 (1), pp. e1–7.

16. Goya M., Pratcorona L., Merced C., et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, vol. 379 (9828), pp. 1800–1806.

17. Kagan K.O., Sonck J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, vol. 45 (3), pp. 358–362.

18. Measurement of cervical length for prediction of preterm birth. RANZCOG college statement C-Obs 27. 2015.

19. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E., et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*, 2015, vol. 48 (9), pp. 1511–1523.

20. Norman J.E., Marlow N., Messow C.-M., et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2106–2116.

21. Oxlund B.S., Ørtoft G., Brüel A., Danielsen C.C. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, vol. 30 (8), p. 92.

22. Nicholls-Dempsey L., et al. Pregnancy outcomes in women with Ehlers-Danlos syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2019, vol. 220, no. 1, pp. S381–S382.

23. Rafael T.J., Berghella V., Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 9. Art. No.: CD009166, DOI: 10.1002/14651858.CD009166.pub2.

24. Romero S.T., Holmgren C.C., Feltovich H., et al. Cervical length screening: a randomized trial assessing the impact on visit length and patient attitudes. *J Ultrasound Med*, 2014, vol. 33 (12), pp. 2159–2163.

25. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E., et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, vol. 218 (2), pp. 161–180.

26. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014, vol. 345 (6198), pp. 760–765.

27. Sentilhes L., Sénat M.V., Ancel P.Y., Azria E., et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, vol. 210, pp. 217–224.

28. McIntosh J., Feltovich H., Berghella V., Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, vol. 215 (3), pp. B2–7.

29. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, vol. 21 (2), pp. 106–112.

30. Warren J.E. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2007, vol. 110, no. 3, pp. 619–624.

31. Warren J.E., Nelson L.M., Stoddard G.J., et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, vol. 201 (4), pp. e1–5.

32. Williams Obstetrics. 24th ed. 2014. 1377 p.

33. World Health Organization. Fact sheet: preterm birth. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

Контактная информация

Карапетян Сона Арменовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: sonak1992@mail.ru