

Микроциркуляторные изменения слизистой оболочки шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

Олег Анатольевич Ярыгин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Актуальность. Увеличение частоты встречаемости женщин с истмико-цервикальной недостаточностью диктует необходимость совершенствования существующих методов терапии с учетом развивающихся изменений, в том числе и в микроциркуляторном русле шейки матки. В виде разнообразного количества факторов-предикторов перед клиницистом встает задача выбора и обоснованного подхода к назначению лекарственной терапии. Одним из начальных изменений является нарушение системы микроциркуляции, выявление которых и послужило целью данной работы. **Материалы и методы.** Проведено обследование локального кровотока у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, для сравнительного анализа полученных результатов определен характер и тип микроциркуляции у здоровых женщин аналогичной возрастной группы. Нарушения в микроциркуляторном русле проводили в два этапа – определение параметра микроциркуляции, среднее квадратичное отклонение и коэффициент вариации. На втором этапе методом Вейвлет-преобразования определен вклад активных и пассивных колебаний в общую модуляцию кровотока. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о развитии легкой степени недостаточности микроциркуляции крови, увеличение вклада пульсовой и дыхательной волны в общий спектр модуляций за счет снижения флуксуций эндотелиального генеза. **Заключение.** Выявлен определенный комплекс микроциркуляторных нарушений, связанный как со структурными изменениями в микрососудах, так и с реологическими сдвигами и ухудшением барьерной функции.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, микроциркуляция, кровотоки, колебания, Вейвлет-преобразование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Microcirculatory changes in the mucous membrane of the cervix in women with isthmic-cervical insufficiency

Oleg A. Yarygin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Relevance: An increase in the incidence of women with isthmic-cervical insufficiency dictates the need to improve existing therapies taking into account developing changes, including in the microcirculatory bed of the cervix. In the form of a diverse number of predictor factors, the clinician is faced with the task of choosing and justifying an approach to prescribing drug therapy. One of the initial changes is a violation of the microcirculation system, the identification of which served as the purpose of this work. **Materials and methods:** A survey of local blood flow in women with isthmic-cervical insufficiency was conducted, for a comparative analysis of the results obtained, the nature and type of microcirculation in healthy women of a similar age group were determined. Disorders in the microcirculatory bed were carried out in two stages – determination of the microcirculation parameter, the mean square deviation and the coefficient of variation. At the second stage, the contribution of active and passive oscillations to the overall modulation of blood flow was determined by the Wavelet transform method. **Results:** The data obtained indicate the development of a mild degree of microcirculation insufficiency, an increase in the contribution of pulse and respiratory waves to the overall spectrum of modulations due to a decrease in endothelial flaxmotion. **Conclusion:** A certain complex of microcirculatory disorders has been identified, associated with both structural changes in microvessels and rheological shifts and deterioration of barrier function.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, microcirculation, blood flow, oscillations, Wavelet transform

В настоящее время распространенность истмико-цервикальной недостаточности у женщин увеличивается в геометрической прогрессии [1]. Данная патология чревата тем, что является причиной невынашивания беременности и является фактором-риском развития преждевременных родов [2, 3]. Согласно рубрике клинических рекомендаций укорочение длины шейки

матки до 25 мм является истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) [4, 5]. Причин данной патологии достаточно много, недостаточно до конца изучены механизмы развития заболевания, соответственно, не изучены факторы-предикторы, приводящие к самопроизвольному аборту или преждевременному родоразрешению [6, 7]. Этиопатогенетические факторы

развития классифицируются на два типа – функциональный или структурный дефект, соответственно выделяют функциональную и анатомическую формы [8, 9] (рис. 1).

ка соответственно [17]. Также ДДФ-метрия способна выявить различные формы расстройств микроциркуляции (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие изменений показателей ЛДФ-метрии форм расстройств

Форма	M	δ	Kv
Норма	N	N	N
Гиперемическая форма	>N	\leq N	<N
Спастическая форма	<N	<N	<N
Спастико-атоническая форма	<N	<N	<N
Застойная форма	\geq N	<N	>N
Стазическая форма	>N	<N	<N

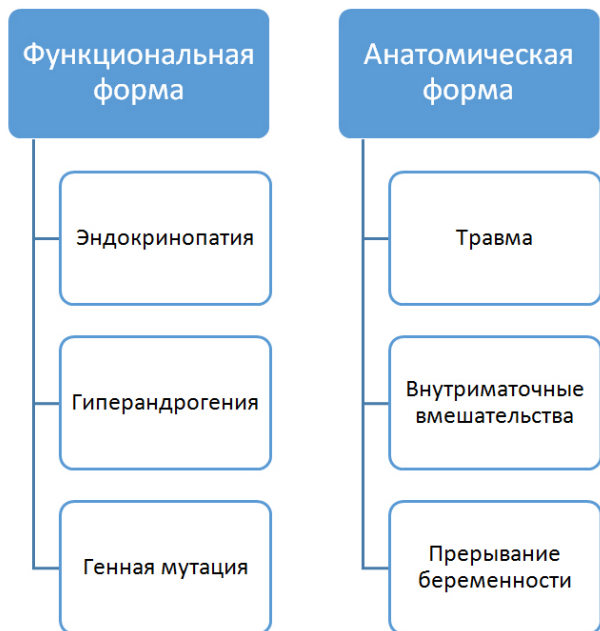


Рис. 1. Факторы-предикторы развития ИЦН

Ключевым аспектом является развитие недифференцированной дисплазии соединительной ткани, преобладание мышечных волокон над коллагеновыми не менее чем на 25 %, в результате которого отмечается преждевременное созревание шейки матки [10, 11]. При каскаде развития патологических изменений ведущее место занимает дефицит магния, в результате которого фибробласты теряют способность продуцировать коллагеновые волокна [12, 13]. Недостаток данного микроэлемента существенно отражается на состоянии локального кровотока шейки матки, так как магний имеет способность напрямую воздействовать на тонус сосудов [14]. Однако в настоящее время микроциркуляторные изменения шейки матки у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью не изучены [15].

При определении гемодинамических нарушений ориентируются на основные параметры микроциркуляции. M – показатель микроциркуляции, СКО (δ) – среднее квадратичное отклонение, Kv – коэффициент вариации. В табл. 1 наглядно продемонстрировано, что при гиперемической форме расстройств отмечается усиление притока крови на фоне снижения колебания перфузии относительно потока крови. При спастической форме на фоне спазма артериол отмечается уменьшение среднего потока крови в одну и ту же единицу времени, замедление кровотока и увеличение агрегации эритроцитов (СКО). Уменьшение притока крови, сопровождающееся затруднением ее оттока, наблюдается при спастико-атонической форме. Застойная форма характеризуется каскадом изменений, развивающихся на фоне затруднения оттока крови, значительные реологические изменения. Снижение флкса, уменьшение параметра M, увеличение агрегации эритроцитов характеризуют стазическую форму микроциркуляторных нарушений.

Одним из методов, позволяющим неинвазивно оценить состояние локального кровотока, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [16]. ЛДФ-метрическое излучение позволяет определить тип микроциркуляции, связанный с различным уровнем базального тканевого кровотока. Выделяют три типа – мезоемический тип, обоснованный средним уровнем кровотока, гиперемический и гипоемический типы – высокий и низкий уровень базального кровото-

В плане оценки качества и эффективности проводимой терапии существенное значение имеет определение типа и формы расстройств микроциркуляции [18]. Определение капиллярного кровотока имеет существенное значение [19], так как своевременная диагностика микроциркуляторных изменений позволит проводить скрининг-диагностику, предотвратить развитие глубоких нарушений [20], приводящих к нежелательным последствиям у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью [21] ¹.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить тип и форму микроциркуляторных нарушений у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

¹ World Health Organization. Fact sheet: preterm birth. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения характера микроциркуляторных изменений проведено обследование 29 женщин с истико-цервикальной недостаточностью. Средний возраст обследуемых составил $(25,7 \pm 2,3)$ года (группа I). Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили в одно и то же время суток у женщин, находящихся в гинекологическом кресле. Световодный зонд устанавливали в области шейки матки, перпендикулярно поверхности тела. Анализ состояния локального кровотока проводили, учитывая факторы, влияющие на определяемые показатели – анатомическое расположение датчика, положение тела (полулежачее положение), дневная и сезонная температура внешней среды, прием воды и пищи, температура тела и психоэмоциональное состояние женщин.

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили аппаратом «ЛАКК-ОП» (рис. 2).

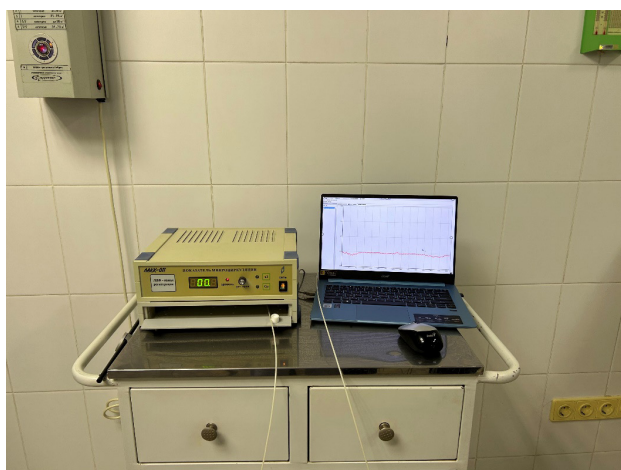


Рис. 2. Внешний вид аппарата «ЛАКК-ОП», подключенного к ноутбуку

Определяли параметр микроциркуляции – М, пф. ед., СКО (δ) и Kv. Параметр М имеет переменный и случайный характер, позволяет определить уровень перфузии объема ткани в единицу времени, δ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний. Чем выше данный показатель, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока, тем лучше скорость локального кровотока, усиливаются активные вазомоторные механизмы. На втором этапе определен метод Вейвлет-преобразования вклад ритмических составляющих в общую модуляцию кровотока. Определялись амплитуды активных механизмов модуляции – миогенные, эндотелиальные и нейрогенные, флуксоции пассивных механизмов – пульсовая и дыхательная волна.

Для получения нормированных параметров показателей локального кровотока было обследовано 30 здоровых женщин аналогичного возраста без данной патологии (контрольная группа).

Анализ и статистическую обработку полученных результатов исследований проводили методом математической статистики с помощью персонального компьютера и программы Microsoft Excel (2006) к программной операционной системе MS Windows XP /Microsoft Corp., США/ в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также статистический программный пакет Stat Soft Statistica v10,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ микроциркуляторных изменений позволил характеризовать ЛДФ-грамму как аperiodическую со стойкими гемодинамическими изменениями (рис. 3). Показатели ЛДФ-метрии отражены в табл. 2.

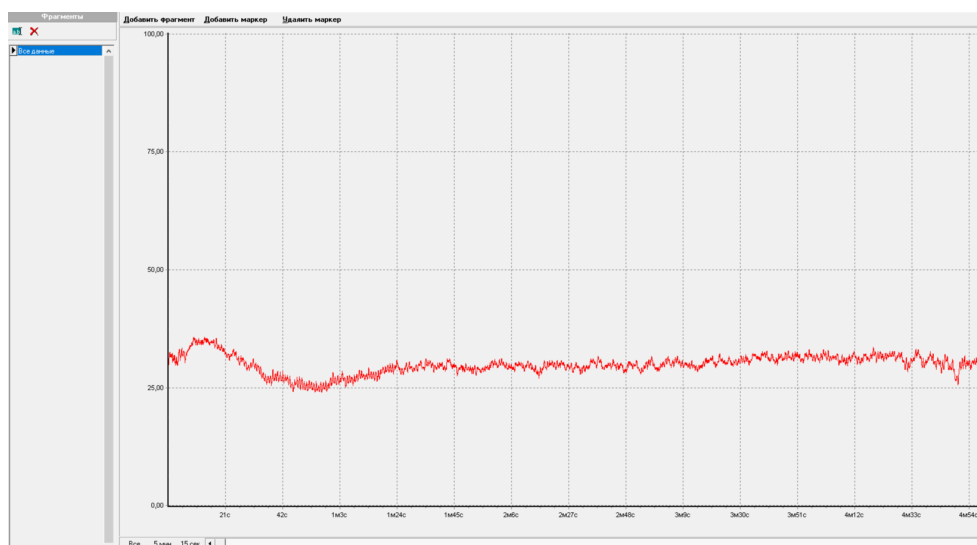


Рис. 3. ЛДФ-грамма женщин с ИЦН

Таблица 2

Показатели базального кровотока у женщин с ИЦН и в группе контроля

Показатели микроциркуляции	Контроль (n = 30)	I группа (n = 29)
M, пф. ед	23,6 ± 1,2	18,9 ± 1,1
δ, пф. ед.	3,2 ± 0,8	2,4 ± 0,3
Kv, %	13,6 ± 1,4	12,6 ± 1,0

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечается снижение среднего потока эритроцитов в единице объема ткани на 24,9 %, среднее значение амплитуды колебаний кровотока на 33,3 % и коэффициент вариации на 7,9 %. Отмечается легкое и умеренное снижение перфузии крови M относительно группы здоровых лиц, снижение среднего колебания перфузии относительно параметра микроциркуляции и уменьшение тканевого кровотока. Полученные данные свидетельствуют о развитии I легкой степени недостаточности кровоснабжения. Следует отметить, что в данных параметрах статистическая значимость различий не отмечается.

При определении распределения вклада различных частотных диапазонов в общую модуляцию кровотока в группе контроля выявлено преобладание амплитуды активных флуксуций (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных) (рис. 4).

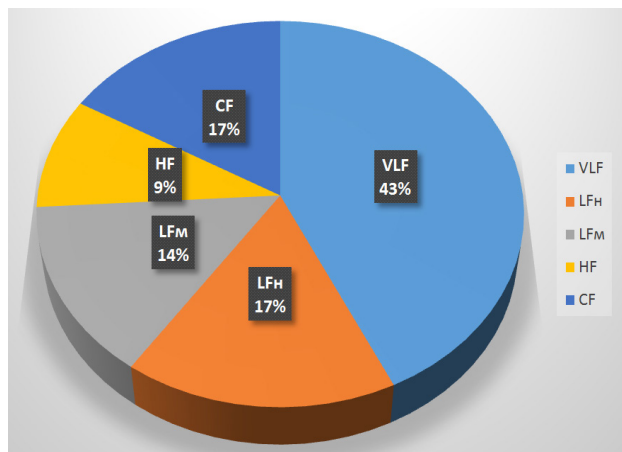


Рис. 4. Вклад флуксуций в общую модуляцию кровотока, %

Так, вклад эндотелиальных колебаний составляет 43 %, нейрогенных и миогенных – 17 и 14 % соответственно, общий вклад пассивных колебаний амплитуды пульсовой и дыхательной волны составляет 17 и 9 % соответственно.

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечалось незначительное увеличение вклада пассивных колебаний в общий спектр микроциркуляции. Так, процент вклада VLF флуксуций составил

35,7 %, LFm и LFH колебаний – 15 и 11 %, HF – 17,2 %, CF – 21,1%. Мощность спектра кровотока у группы сравнения снижается, наиболее существенные изменения наблюдаются при определении вклада пульсовой и дыхательной флуксуций. Вклад HF колебаний возрастает до 17,2 %, тогда как в норме составил 9%. Степень выраженности изменений по амплитуде колебаний находится в прямой связи с определяемыми параметрами базального кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечаются выраженные начальные изменения гемодинамических нарушений, соответствующие I степени недостаточности, о чем свидетельствует изменение тканевого кровотока менее чем на 10 %. Выраженный комплекс нарушений в микроциркуляторной системе обусловлен как структурными изменениями в микрососудах шейки матки, так и, вероятно, нарушениями барьерной функции микрососудов и их реологическими сдвигами. Полученные данные целесообразно учитывать при назначении и коррекции проводимой фармакотерапии, что будет способствовать повышению эффективности оказания медицинской помощи женщинам с данной патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Селихова М.С., Костенко Т.И., Карапетян С.А. Генетические аспекты проблемы истмико-цервикальной недостаточности. *Вестник ВолГМУ*. 2021;1(77):17–20. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20.
2. Vogt M., Sallum A.W., Cecatti J.G., Morais S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health*. 2012;9:3. doi: 10.1186/1742-4755-9-3.
3. Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. *Российский медицинский журнал*. 2015;23(20): 1220–1223.
4. Истмико-цервикальная недостаточность: письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-7991 от 28.12.2018. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/72199108> (дата обращения 18.03.2021).
5. Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации РНМОТ. *XII Национальный конгресс терапевтов*. 2017.
6. Нормальная беременность: письмо МЗ РФ № 15-4/468-07 от 13.02.2020. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/73969229> (дата обращения 18.03.2021).
7. Кононенко И.С. полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора β1 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;19(3):50–58.

8. Преждевременные роды: письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-9480 от 17.12.2013. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/71225108/> (дата обращения 18.03.2021).

9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения). *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2015;1(7):32–39.

10. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Астраханцева М.М. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение. *Доктор.Ру*. 2014;12(100):30–33.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(6):1308–1317.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(2):372–379.

13. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Informatica Medica*. 2014;22(2):128–132.

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

15. 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;218(2): 151158.

16. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Адамович Е.И. и др. ЛДФ-метрия как способ диагностики психофизиологического состояния организма на стоматологическом приеме. *Клиническая стоматология*. 2020;3(95):66–71

17. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Куркина О.Н. и др. Ультразвуковое и лазерное доплеровское флоуметрическое исследование гипертонуса жевательной мускулатуры у детей с ДЦП. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2022;22(2):103–110. doi: 10.33925/1683-3031-2022-22-2-103-110.

18. Мосягина А.В., Македонова Ю.А., Нечаев М.В. и др. Эффективность применения спрея Аргутах при лечении ксеростомии у беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2024;24(2):115–122. doi: 10.33925/1683-3031-2024-732.

19. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):1–7.

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;387:2106–2116.

21. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161–180.

REFERENCES

1. Selikhova M.S., Kostenko T.I. Karapetyan S.A. Genetic aspects of cervical insufficiency problem. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):17–20. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20.

2. Vogt M., Sallum A.W., Cecatti J.G., Morais S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health*. 2012;9:3. doi: 10.1186/1742-4755-9-3.

3. Dobrokhotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. Premature birth: analysis of perinatal outcomes. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2015;23(20):1220–1223. (In Russ.).

4. Isthmocerical insufficiency. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-7991 dated 28.12.2018. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/72199108> (accessed: 18.03.2021).

5. Diaspora of the United network. Clinical recommendations of the RNMOT. *XII International Congress of Therapists*. 2017. (In Russ.).

6. Normal pregnancy. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/468-07 dated 13.02.202. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/73969229> (accessed: 18.03.2021).

7. Kononenko I.S. polymorphisms of genes of transforming growth factor $\beta 1$ and matrix metalloproteinase 9 as molecular genetic predictors of the formation of isthmic-cervical insufficiency in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk medical journal*. 2020;1(3):50–58. (In Russ.).

8. Premature birth. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-9480 dated 17.12.2013. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/71225108> (accessed: 18.03.2021).

9. Savelyeva G.M., Shalina R.I. Premature birth (diagnosis, management tactics). *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya = Obstetrics and gynecology. News, Opinions, Training*. 2015;1(7):32–39. (In Russ.).

10. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Astrakhantseva M.M. The threat of premature birth. Diagnosis and treatment. *Doktor.Ru*. 2014;12(100):30–33. (In Russ.).

11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(6):1308–1317.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(2):372–379.

13. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Informatica Medica*. 2014;22(2):128–132.

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

15. 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;218(2): 151158.

16. Mikhalchenko D.V., Makedonova Yu.A., Adamovich E.I. et al. LDF-metry as a method of diagnosing the psychophysiological state of the body at a dental appointment. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2020;3(95):66–71. (In Russ.).

17. Makedonova Y.U., Vorobyov A.A., Kurkina O.N. et al. Ultrasound and laser Doppler flowmetric examination of masticatory muscle hypertonicity in children with cerebral palsy. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2022;22(2):103–110. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3031-2022-22-2-103-110.

18. Mosyagina A.V., Makedonova Y.U., Nechaev M.V. et al. Effectiveness of Argymax spray in treating xerostomia in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2024;24(2):115–122. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3031-2024-732.

19. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):1–7.

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;387:2106–2116.

21. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161–180.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

О.А. Ярыгин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5285-0226>

Статья поступила в редакцию 05.08.2024; одобрена после рецензирования 28.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

O.A. Yarygin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga State Medical University, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5285-0226>

The article was submitted 05.08.2024; approved after reviewing 28.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.