

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ІСМАІЛОВ РОМАН ІДАРЕТДІНОВИЧ**

УДК 618.39-06:618.146-008.64-089.84:616.381-072.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЗВИЧНОГО  
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ  
НЕДОСТАТНОСТІ ШЛЯХОМ НАКЛАДАННЯ  
ІНТРАКОРПОРАЛЬНОГО ШВА**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Р. І.Ісмаїлов

Науковий керівник: **Камінський Анатолій Вячеславович**, доктор медичних  
наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

Р. І. Ісмаїлов. Інноваційні підходи до лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності шляхом накладання інтракорпорального шва. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування звичного невиношування, зниженню частоти переривання вагітності та передчасних пологів шляхом оптимізації тактики ведення таких жінок з диференційованим підходом на основі застосування прогнозування неефективності вагінального серкляжу та використання за показами інноваційної методики накладання інтракорпорального шва.

Проведений ретроспективний аналіз 8728 історій вагітності та пологів встановив частоту істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), яка в середньому за 5 років склала 1,9 % з деякою тенденцією до зростання від 1,6 % до 2,0 – 2,2 %. Для аналізу виділено 2 підгрупи: 166 пацієнток з ІЦН (основна група) і 50 пацієнток без ІЦН (контрольна група).

Встановлені медико-соціальні особливості вагітних з ІЦН. 27,1 % складають жінки у віці старше 35 років. Лише третина (33,7 %) жінок вважаються соматично здоровими. У структурі захворюваності виділявся метаболічний синдром/ожиріння (19,9 %) та хвороби сечовидільної системи (27,7 %). Інфекційна патологія сечовидільної сфери спостерігається у 25,9 % пацієнток, у 53,0 % обтяжений гінекологічний анамнез: цервікальна ектопія (33,7 %), хронічні інфекційні захворювання статевої сфери (16,3 %), 25,9 % перенесло ексцизію шийки матки, у 42,8 % - внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу, причому у 59,2 % з них два і більше разів. Самовільні викидні та медичні аборти відмічають 27,7 % та 33,7 %

жінок, 18,1 % - завмерла вагітність, при цьому звичне невиношування діагностовано у 15,7 % пацієнток. Застосовувались наступні методи корекції ІЦН: цервікальний серкляж у 42,2 % випадків, встановлення акушерського песарію у 30,7 %, цервікальний серкляж та акушерський песарій – у 12,0 %, рекомендації по обмеженню фізичної активності та застосування прогестерону – у 15,1 %. При вагітності, обтяженій ІЦН, найчастіше відмічена загроза переривання (51,2 %), на другому місці - загострення інфекції сечо-статевої сфери (41,0 %) та загроза передчасних пологів (38,0 %). Передчасні пологи відбулись у 38,0 % випадків, у 31,9 % - передчасний розрив плодових оболонок. Найбільш ефективною відносно запобігання несприятливому закінченню вагітності виявилась тактика з накладенням серкляжу на шийку матки – частота передчасних пологів склала 31,4 %, найменш ефективною – прогестеронотерапія (52,0 %).

Комплексно обстежено 130 вагітних: основна група – 80 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа, контрольну групу склали 50 вагітних жінок без ІЦН. Простеживши проспективно результат вагітності у жінок основної групи, для виконання поставленого завдання виділили 2 підгрупи: ІЦН1 – 34 (42,5 %) жінки з несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи у 30 пацієнток) та ІЦН2 – 46 (57,5 %) пацієнток, у яких пологи були терміновими). Найменша частота несприятливих наслідків відмічена при профілактичному серкляжі, а найвища – при екстремному. Структура несприятливого закінчення вагітності після корекції ІЦН накладанням шва трансвагінально: пізні викидні – 11,8 %, передчасні пологи до 28 тижнів вагітності – 32,8 %, 28-33 тижні – 20,6 %, 34–36 тижні – 35,3 %.

До найбільш значимих факторів несприятливого закінчення вагітності можна віднести: загроза передчасних пологів при даній вагітності (73,5 % проти 21,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=10,00, ДІ: 3,55; 28,15,  $p < 0,05$ ), самовільні викидні в анамнезі 47,1 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=5,93, ДІ: 1,99; 17,64,  $p < 0,05$ ),

ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини (76,5 % проти 37,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=5,54, ДІ: 2,05; 14,97), інфекційні захворювання сечовидільної системи (44,1 % проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,4, ДІ: 1,54; 12,59,  $p < 0,05$ ), загроза переривання вагітності (79,4 % проти 43,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=5,01, ДІ: 1,82; 13,84,  $p < 0,05$ ), 2 і більше внутрішньоматкових втручань з розширенням цервікального каналу (41,2 % проти 13,0 %, ВШ=4,67, ДІ: 1,56; 13,97,  $p < 0,05$ ), захворювання серцево-судинної системи (35,3 % проти 10,9 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,47, ДІ: 1,40; 14,34,  $p < 0,05$ ), гестаційний діабет при даній вагітності (23,5 % проти 6,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=4,41, ДІ: 1,07; 18,13,  $p < 0,05$ ), хвороби сечовидільної системи (44,1 % проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,4, ДІ: 1,54; 12,59,  $p < 0,05$ ), синдром вегетативної дисфункції (41,2 % проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=3,90, ДІ: 1,36; 11,20,  $p < 0,05$ ), хронічний ендометрит/сальпінгоофорит (26,5 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,78, ДІ: 1,05; 13,56,  $p < 0,05$ ), загострення інфекції сечостатевої сфери (58,8 % проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,63, ДІ: 1,42; 9,26,  $p < 0,05$ ) при даній вагітності.

Показано, що несприятливе закінчення вагітності при ІЦН обумовлено порушеннями гормонального статусу вже з ембріонального періоду гестації (7-8 тижнів), що проявляється зниженням прогестерону та естрадіолу та їх співвідношення в бік гіперестрогенемії, зниженням плацентарного лактогену та суттєвим зростанням гормону стресу кортизолу. Відмічено зниження темпів росту стероїдних гормонів, особливо прогестерону, в динаміці вагітності до раннього фетального періоду (11-12 тижнів), що призвело до подальшого поглиблення дисбалансу прогестерон-естрадіол. Ще більш виразним стало підвищення рівня кортизолу (на 30 % відносно контролю). Гормональна кольпоцитологія підтверджує прогестероново-естрогеновий дисбаланс: у 23,5 % пацієнток виявляється корніфікаційний тип мазка, який свідчить про виражену загрозу переривання вагітності, викликану гіперестрогенемією. Встановлено, що маркером несприятливого закінчення вагітності при ІЦН може бути мазок цитолітичного типу, який у цих випадках зустрічався в 4 рази частіше.

Показано, що наявність мутантного алелю T2 поліморфізму гену рецептору прогестерону PGR (Alu-інсерція), комбінації гомозиготних генотипів T2T2+GG поліморфних варіантів генів рецептору прогестерону PGR (Alu-інсерція) та рецептору естрогену ESR1(A351G) та гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогену  $\alpha$  (ESR1) можуть бути маркерами високого ризику несприятливого закінчення вагітності при ІЦН.

За розрахунком відношення шансів виділено 22 фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН. До алгоритму прогнозування включено 12 показників з найвищою інформативністю (більше 80), розраховані згідно послідовної процедур Вальда прогностичні коефіцієнти і побудована диференційно-прогностична таблиця, обрані прогностичні пороги. Проведена перевірка роботи створеного алгоритму прогнозування (тестування на 30 вагітних з ІЦН). Точність алгоритму склала 90,0 %, чутливість – 81,3 %, специфічність – 100 % (відсутність хибнонегативних результатів).

Запропоновано диференційовану тактику ведення жінок з ризиком невиношування, обумовленим ІЦН, на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає розроблений алгоритм прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального (за показами) чи трансвагінального серкляжа з урахуванням анамнестичних даних, сонографічного вимірювання довжини шийки матки та фізикальних показників у II триместрі вагітності (розкриття вічка). Проведена оцінка ефективності (30 пацієнток) показала, що застосування запропонованої тактики дозволило уникнути невиношування, суттєво знизити частоту передчасних пологів (з 37,5 до 21,7 %) та покращити їх структуру (80 % - пологи у терміні 34-36 тижнів, 20 % - 28-34 тижні), уникнути випадків перинатальної смертності, покращити стан новонароджених.

**Ключові слова:** вагітність, істміко-цервікальна недостатність, песарій, шийка матки, серкляж, невиношування вагітності, передчасні пологи, дисбіоз, дисплазія, лапароскопія, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення, переривання вагітності, репродуктивні втрати, репродуктивне здоров'я.

#### ANNOTATION

R. I. Ismailov. Innovative approaches to the treatment of recurrent pregnancy loss in isthmic-cervical insufficiency by applying an intracorporeal suture. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of the treatment of habitual miscarriage, reducing the frequency of termination of pregnancy and premature birth by optimizing the management tactics of such women with a differentiated approach based on the application of predicting the ineffectiveness of the vaginal cerclage and the use of an innovative intracorporeal suture application method.

A retrospective analysis of 8728 histories of pregnancy and childbirth established the frequency of isthmic-cervical insufficiency (ICI), which averaged 1.9% over 5 years, with some upward trend from 1.6% to 2.0-2.2%. 2 subgroups were selected for analysis: 166 patients with ICI (main group) and 50 patients without ICI (control group).

The medical and social features of pregnant women with ICI have been established. 27.1% are women over the age of 35. Only a third (33.7%) of women are considered physically healthy. Metabolic syndrome/obesity (19.9%) and diseases of the urinary system (27.7%) stood out in the structure of morbidity. Infectious pathology of the urinary-excretory sphere is observed in 25.9% of patients, in 53.0% a burdened gynecological history: cervical ectopia (33.7%), chronic infectious diseases of the genital sphere (16.3%), 25.9% underwent excision of the cervix, 42.8%

underwent intrauterine interventions with dilation of the cervical canal, and 59.2% of them twice or more. Spontaneous miscarriages and medical abortions are noted by 27.7% and 33.7% of women, 18.1% - frozen pregnancy, while habitual miscarriage is diagnosed in 15.7% of patients. The following methods of ICI correction were used: cervical cerclage in 42.2% of cases, installation of an obstetric pessary in 30.7%, cervical cerclage and obstetric pessary in 12.0%, recommendations to limit physical activity and the use of progesterone in 15.1%. In pregnancy burdened by ICI, the threat of termination is most often noted (51.2%), followed by an exacerbation of a genitourinary infection (41.0%) and the threat of premature birth (38.0%). Premature birth occurred in 38.0% of cases, in 31.9% - premature rupture of the fetal membranes. The tactic with the imposition of a cerclage on the cervix was the most effective in terms of preventing adverse pregnancy outcomes - the frequency of premature birth was 31.4%, progesterone therapy was the least effective (52.0%).

130 pregnant women were comprehensively examined: the main group - 80 pregnant women with isthmic-cervical insufficiency, the correction of which was carried out with the use of a cerclage, the control group consisted of 50 pregnant women without ICI. After prospectively monitoring the outcome of pregnancy in the women of the main group, 2 subgroups were selected to fulfill the task: ICI1 - 34 (42.5%) women with an unfavorable pregnancy termination (miscarriage before 22 weeks of pregnancy in 4 women and premature birth in 30 patients) and ICI2 - 46 (57.5%) patients in whom childbirth was urgent). The lowest frequency of adverse consequences was noted with prophylactic cerclage, and the highest – with emergency. The structure of the unfavorable end of pregnancy after the correction of ICI by applying a transvaginal suture: late miscarriages – 11.8%, premature births up to 28 weeks of pregnancy – 32.8%, 28-33 weeks – 20.6%, 34-36 weeks – 35.3%.

The most significant factors of unfavorable pregnancy termination include: the threat of premature birth in this pregnancy (73.5% vs. 21.7%,  $p < 0.05$ ; OR=10.00, CI: 3.55; 28.15,  $p < 0.05$ ), spontaneous miscarriages in history 47.1% versus 13.0%,  $p < 0.05$ ; OR=5.93, DI: 1.99; 17.64,  $p < 0.05$ ), signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (76.5% vs. 37.0%,  $p < 0.05$ , OR=5.54, CI: 2.05; 14.97), infectious

diseases of the urinary system (44.1% vs. 15.2%,  $p < 0.05$ , OR=4.4, CI: 1.54; 12.59,  $p < 0.05$ ), threat of abortion (79, 4% vs. 43.5%,  $p < 0.05$ ; OR=5.01, CI: 1.82; 13.84,  $p < 0.05$ ), 2 or more intrauterine interventions with dilation of the cervical canal (41.2% vs. 13.0%, OR=4.67, CI: 1.56; 13.97,  $p < 0.05$ ), diseases of the cardiovascular system (35.3% vs. 10.9%,  $p < 0.05$ , OR=4.47, CI: 1.40; 14.34,  $p < 0.05$ ), gestational diabetes during this pregnancy (23.5% vs. 6.5%,  $p < 0.05$ ; OR=4.41, CI: 1.07; 18.13,  $p < 0.05$ ), diseases of the urinary system (44.1% vs. 15.2%,  $p < 0.05$ , OR=4.4, CI: 1.54; 12.59,  $p < 0.05$ ), autonomic dysfunction syndrome (41.2% vs. 15.2%,  $p < 0.05$ , OR=3.90, CI: 1.36; 11.20,  $p < 0.05$ ), chronic endometritis/salpingo-oophoritis (26.5% vs. 8.7%,  $p < 0.05$ ; OR=3.78, CI: 1.05; 13.56,  $p < 0.05$ ), exacerbation of genitourinary infection (58.8% vs. 28.3%,  $p < 0.05$ ; OR=3.63, CI: 1.42; 9.26,  $p < 0.05$ ) in this pregnancy.

It has been shown that the unfavorable end of pregnancy in ICI is due to hormonal status violations already from the embryonic period of gestation (7-8 weeks), which is manifested by a decrease in progesterone and estradiol and their ratio towards hyperestrogenemia, a decrease in placental lactogen and a significant increase in the stress hormone cortisol. A decrease in the rate of growth of steroid hormones, especially progesterone, was noted in the dynamics of pregnancy until the early fetal period (11-12 weeks), which led to a further deepening of the progesterone-estradiol imbalance. The increase in cortisol level became even more pronounced (by 30% compared to the control). Hormonal colpocytology confirms progesterone-estrogen imbalance: in 23.5% of patients, a cornification type of smear is found, which indicates a pronounced threat of abortion caused by hyperestrogenemia. It was established that a cytolytic type smear can be a marker of an unfavorable end of pregnancy in ICI, which in these cases occurred 4 times more often.

It was shown that the presence of the mutant T2 allele of the progesterone receptor gene polymorphism PGR (Alu-insertion), the combination of homozygous genotypes T2T2+GG polymorphic variants of the progesterone receptor gene PGR (Alu-insertion) and the estrogen receptor ESR1(A351G) and hypermethylation of the



promoter region of the estrogen receptor gene  $\alpha$  (ESR1) may be markers of high risk of adverse pregnancy termination in ICI.

According to the calculation of the odds ratio, 22 risk factors for adverse pregnancy outcomes in ICI were identified. The forecasting algorithm includes 12 indicators with the highest informativeness (more than 80), prognostic coefficients calculated according to Wald's sequential procedures and a differential prognostic table, selected prognostic thresholds. The work of the created forecasting algorithm was tested (testing on 30 pregnant women with ICI). The accuracy of the algorithm was 90.0%, sensitivity – 81.3%, specificity – 100% (no false negative results).

Differentiated management tactics for women with a risk of miscarriage due to ICI at the preconception stage and during pregnancy are proposed, which includes a developed algorithm for predicting the ineffectiveness of the vaginal cerclage, making a decision on imposing a transabdominal (according to the indications) or transvaginal cerclage taking into account anamnestic data, sonographic measurement of the length of the cervix and physical indicators in the II trimester of pregnancy (opening of the eye). The evaluation of effectiveness (30 patients) showed that the use of the proposed tactics made it possible to avoid miscarriage, significantly reduce the frequency of premature births (from 37.5 to 21.7%) and improve their structure (80% - births in 34-36 weeks, 20 % - 28-34 weeks), avoid cases of perinatal mortality, improve the condition of newborns.

**Key words:** pregnancy, isthmic-cervical insufficiency, pessary, cervix, cerclage, miscarriage, premature birth, dysbiosis, dysplasia, laparoscopy, obstetric complications, perinatal complications, abortion, reproductive losses, reproductive health.

## Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Камінський А. В., Жданович О. І., Коломійченко Т. В., Ісмаїлов Р. І., Янюта С.М. Істміко-цервікальна недостатність: анамнез, перебіг і наслідки вагітності (ретроспективний аналіз)Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України 2021. № 1(47). С.30-38*(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
2. Ісмаїлов Р. І. Генетичні аспекти несприятливих наслідків вагітності при істміко-цервікальній недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 2(50). С.37-43.
3. Ісмаїлов Р. І. Ефективність серкляжу при істміко-цервікальній недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021. № 2(48). С.31-37.
4. Ісмаїлов Р.І., Камінський А.В., Чайка К.В., Коломійченко Т.В. Перинатальні наслідки інноваційної тактики лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатностіУкраїнський журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023. № 2. С.43-48.*(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
5. Ісмаїлов Р. І. Генетичні аспекти несприятливих наслідків вагітності при істміко-цервікальній недостатності. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», Київ, 27-28 жовтня 2022. С.18-19

## ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів	
Вступ.....	
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему звичного невиношування на тлі істміко-цервікальної недостатності(огляд літератури)	
1.1.    Звичне невиношування та передчасні пологи. Місце істміко-цервікальної недостатності у структурі втрат вагітності.....	
1.2.    Визначення, термінологія.....	
1.3.    Етіологія і патогенез істміко-цервікальної недостатності....	
1.4.    Діагностика істміко-цервікальної недостатності .....	
1.5.    Лікування істміко-цервікальної недостатності .....	
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження .....	
Розділ 3 Особливості анамнезу, перебігу і наслідків вагітності при істміко-цервікальній недостатності (ретроспективний аналіз) .....	
Розділ 4 Клінічна характеристика вагітних з істміко-цервікальною недостатністю і несприятливим завершенням вагітності .....	
Розділ 5 Гормонально-генетична обумовленість несприятливих наслідків вагітності при ІЦН .....	
Розділ 6 Прогнозування несприятливого закінчення вагітності при ІЦН .....	
Розділ 7 Інноваційні підходи до лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності .....	
Розділ 8. Аналіз і узагальнення результатів дослідження .....	
Висновки .....	
Практичні рекомендації .....	
Список використаних джерел .....	
Додатки	

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВУІ	– внутрішньоутробне інфікування
ВШ	– відношення шансів
ГРВІ	– гостра респіраторно-вірусна інфекція
ДІ	– довірчий інтервал
ДПТ	– диференціально-прогностична таблиця
ДШМ	– довжина шийки матки
Е	– естроген
ІД	– індекс дозрівання
ІЦН	– істміко-цервікальна недостатність
КІ	– каріопікнотичний індекс
ЕІ	– еозинофільний індекс
нДСТ	– недиференційована дисплазія сполучної тканини
П	– прогестерон
ПК	– прогностичний коефіцієнт
ПП	– передчасні пологи
сПП	– самовільні передчасні пологи
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
УЗД	– ультразвукове дослідження
ESR1	– рецептор естрогену 1
PGR	– рецептор прогестерону
RPL	– recurrent pregnancy loss (повторні втрати вагітності)
n	– кількість обстежених

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Звичне невиношування або повторна втрата вагітності (Recurrent pregnancy loss) є травмуючим розладом вагітності, з яким стикаються приблизно 2,5% жінок, які намагаються завагітніти. Повторна втрата вагітності визначається як невдача двох або більше клінічно визнаних вагітностей до 22 тижнів вагітності та включає втрату ембріона або плода [90].

Звичне невиношування вагітності є важливою проблемою репродуктивного здоров'я, оскільки цю подію переживають 2 – 5 % подружніх пар [148]. Крім медичних аспектів даної проблеми, звичне невиношування вагітності чинить значний психологічний вплив на жінок і їх партнерів.[69].

Навіть за умови проведення найретельнішого обстеження більш ніж у 50% випадків причина втрати вагітності залишається невідомою, як і не завжди є ефективними лікувальні заходи.

Серед багатьох причин звичного невиношування вагітності окремо стоїть проблема істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), на яку припадає від 0,1% до 1,0% серед усіх ускладнень вагітності. На недостатність шийки матки припадає 16% - 20% усіх втрат плода у другому триместрі та 10% передчасних пологів [146].

Передчасні пологи (ПП), визначені як пологи, що відбуваються між 22 і 37 тижнями вагітності, є серйозною акушерською та глобальною проблемою охорони здоров'я, як найбільша пряма причина неонатальної смертності та серйозної захворюваності немовлят, що вижили [152].

Істміко-цервікальну недостатність (ІЦН) можна охарактеризувати, як нездатність шийки матки зберегти вагітність за відсутності об'єктивних ознак пологів, особливо в другому триместрі. Захворюваність на ІЦН становить

приблизно 1% у загальній акушерській популяції, але цей показник становить 8% у жінок із втратою вагітності у другому триместрі [193].

Ліжковий режим, обмеження активності та вагінальні песарії є нехірургічними методами лікування недостатності шийки матки. Через відсутність консенсусу щодо визначення оптимального нехірургічного лікування, ці методи, як правило, не рекомендуються [157].

Серкляж шийки матки може проводитися трансабдомінально або трансвагінально. Трансвагінальний цервікальний серкляж за методикою Макдональда або Широкара є найвідомішим і найпоширенішим, і обидва однаково ефективні. Проте, дані про ефективність серкляжу, в порівнянні з відсутністю втручань або іншими методами, залишаються суперечливими і залежать від показів [71, 91, 122]. Приблизно у 14 % він виявляється неефективним, у цих випадках вибором може бути трансабдомінальний серкляж. Трансабдомінальний підхід слід використовувати для пацієнтів з анатомічними порушеннями шийки матки, наприклад, після трахелектомії, а також для пацієнтів із повторюваною невдачею трансвагінального серкляжу, що призвело до втрати вагітності.

Наразі не існує визначених критеріїв хірургічної корекції ІЦН на етапі планування вагітності саме у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що обумовлює нечасте накладення серкляжу трансабдомінальним доступом до вагітності.

Все вищевикладене свідчить про актуальність наукової проблеми та необхідність розробки інноваційного підходу до лікування звичного невиношування вагітності при ІЦН шляхом накладання інтракорпорального шва.

**Мета дослідження** – зниження частоти переривання вагітності та передчасних пологів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, шляхом оптимізації тактики ведення таких жінок з використанням інноваційної методики накладання інтракорпорального шва.

**Завдання:**

1. За даними ретроспективного аналізу визначити частоту ІЦН, частоту звичного невиношування, частоту та ефективність методів корекції ІЦН, медико-соціальні характеристики та перинатальні особливості пацієнток з ІЦН.
2. Визначити частоту і структуру невиношування при корекції ІЦН вагінальним серкляжем, встановити медико-соціальні фактори ризику неефективності серкляжа.
3. Встановити роль гормональних та генетичних чинників у неефективності вагінального серкляжу.
4. Побудувати модель та алгоритм прогнозування невиношування при корекції ІЦН вагінальним серкляжем.
5. Розробити тактику ведення жінок зі звичним невиношуванням на тлі ІЦН з використанням інноваційної методики накладання інтракорпорального шва та оцінити її ефективність.

*Об'єкт дослідження*– звичне невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності.

*Предмет дослідження* – частота ІЦН, особливості корекції ІЦН, медико-соціальні характеристики та перинатальні особливості пацієнток з ІЦН, фактори ризику неефективності корекції ІЦН.

*Методи дослідження:* анамнестичні, загально-клінічні, ультразвукові, кольпоскопічні, цитологічні, гормональні, генетичні, статистичні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

НУОЗ імені П.Л. Шупика.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлено частоту істміко-цервікальної недостатності, частота різних методів її лікування та їх ефективність, частота звичного невиношування, частота та структура несприятливих результатів вагітності (невиношування, передчасні пологи) при корекції ІЦН вагінальним серкляжем.

Вперше доведено гормональну (зниження прогестерону та естрогену, зміна їх балансу у бік гіперестрогенемії, зростання кортизолу, корніфікаційний та цитолітичний тип мазка) та генетично-епігенетичну (наявність мутантного алелю T2 поліморфізму Alu-інсерція гену PGR, комбінація гомозиготних генотипів T2T2+GG поліморфних варіантів гену PGR і A351G гену ESR1, гіперметилування промоторної ділянки гену ESR1)обумовленість несприятливих наслідків при ІЦН.

Запропоновано нові фактори ризику, розроблено нову модель та алгоритм прогнозування несприятливих наслідків при ІЦН, який має високу точність, специфічність та чутливість.

Запропоновано інноваційнувисокоєфективну тактику ведення жінок зі звичним невиношуванням, обумовленим ІЦН, на прекоцепційному етапі та при вагітності, що включає прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального чи трансвагінального серкляжа.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Для впровадження в акушерсько-гінекологічну практику запропоновано диференційовану тактику ведення жінок зі звичним невиношуванням вагітності, обумовленим ІЦН, починаючи з прекоцепційного етапу (оцінка ризиків та рекомендації із застосування за показами інноваційної методики накладення лапароскопічно інтракорпорального шва на шийку матки) і продовжуючи при вагітності (за показами накладання серкляжа трансабдомінальним доступом у 6-9 тижнів



вагітності або профілактичного вагінального серкляжу у 12-16 тижнів, прогестеронотерапія).

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Анатолія Вячеславовича Камінського. Спільно з науковим керівником обрано основний напрям дослідження, сформульовано його мету і завдання, визначено відповідні методи та критерії оцінки одержаних результатів. Автор самостійно провів ретроспективний аналіз 8728 історій вагітності та пологів, з яких виділено 2 підгрупи 166 пацієнток з ІЦН і 50 пацієнток без ІЦН. Також автором проведено проспективний аналіз з комплексним обстеженням 130 вагітних: основна група – 80 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа, контрольну групу склали 50 вагітних жінок без ІЦН. Усі лабораторні та клініко-інструментальні дослідження проведені особисто дисертантом або за його безпосередньої участі. Автором самостійно визначені фактори ризику та розроблено алгоритм прогнозування неефективності корекції ІЦН вагінальним серкляжем та проведена перевірка його точності, чутливості та специфічності. Дисертант самостійно розробив тактику лікування звичного невиношування, впровадив її у практику та провів перевірку ефективності (30 пацієнток). Усі лапароскопічні операції та переважна більшість накладення серкляжу вагінальним доступом проведені за безпосередньої участі автора роботи. Частина статей написана у співавторстві зі співробітниками кафедри, проте дисертанту належить основна ідея, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку. Отже, внесок здобувача у виконання роботи та отримання наукових результатів є основним.

### **Апробація результатів роботи**

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ), II-й міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора О.О. Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я", (28-29 квітня 2023 р., м. Одеса) – друге місце у презентаційно - конкурсній програмі молодих вчених за результатами власних досліджень «Від стратегії інноваційного наукового пошуку вирішення медичних проблем до практичних рекомендацій» з презентацією «Клінічний досвід застосування лапароскопічного серкляжу при істміко- цервікальній недостатності».

### **Публікації.**

За темою дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з яких 4 – статтів наукових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема 1 у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, а також тези доповіді на фаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю.

### **Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація викладена на 202 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 194 посилання і займає 21 сторінку. Робота ілюстрована 42 таблицями, 31 рисунками, які займають 7 сторінок.

## Розділ 1

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ЗВИЧНОГО  
НЕВИНОШУВАННЯ НА ТЛІ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ (огляд літератури)**

Звичне невиношування та передчасні пологи внаслідок істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) лишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено не до кінця визначеними механізмами, що відбуваються в шийці матки, дискусійністю питань діагностики та профілактичного лікування. Втрата плода при звичному невиношуванні - це болючий психотравмуючий досвід для сімейної пари, а передчасні пологи є важливою причиною перинатальної захворюваності і смертності, проблем з інвалідністю та порушеннями стану здоров'я дитини в майбутньому [33].

**1.1 Звичне невиношування та передчасні пологи. Місце істміко-цервікальної недостатності у структурі втрат вагітності**

Рання втрата вагітності, яка також називається викиднем або спонтанним абортom, визначається як втрата клінічної вагітності до 22 тижнів вагітності або, якщо термін вагітності невідомий, втрата ембріона / плода [93, 129]. Таким чином, не враховуються позаматкова, молярна та біохімічна вагітності. Це відносно часта подія, яка трапляється у 15-25% вагітностей і зростає з віком матері [148]. Дійсно, ризик становить від 9 до 12% у жінок у віці  $\leq 35$  років, але зростає до 50% у віці  $> 40$ . Використовують кілька класифікацій [116, 165]. Викидень може бути класифікований як ембріональна втрата (або викидень на ранніх термінах) коли це відбувається до 10 тижнів вагітності та втрата плода (або викидень плода), коли це відбувається після 10 тижнів вагітності, оскільки фактори, пов'язані з з такими випадками, можуть відрізнитися [150]. Визначення повторної втрати вагітності (Recurrent pregnancy loss RPL у англomовній літературі) або

прийнятого в Україні терміну «звичне невиношування вагітності» тривалий час обговорювалось у міжнародних фахових товариствах. Європейське товариство репродукції та ембріології людини [116] та Королівський коледж акушерів-гінекологів [157] та інші професійні товариства акушерів-гінекологів [67, 177], визначають RPL як три послідовні втрати вагітності, включаючи невізуалізовані. За даними Американського товариства репродуктивної медицини [148], RPL визначається як дві або більше клінічних втрат вагітності (задокументовані за допомогою ультрасонографії або гістопатологічного обстеження), але не обов'язково послідовно. Згідно протоколу МОЗ України «Невиношування вагітності» (наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624) звичний аборт (звичний викидень) визначається як наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчились самовільним викиднем [37].

Так, в Україні частота невиношування сягає 15–27% всіх діагностованих вагітностей. У 25% жінок репродуктивного віку в анамнезі відзначається хоча б один випадок втрати вагітності [12, 50]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота невиношування після першого мимовільного абортів становить 23%, після двох - 29%, після трьох – 55%. Слід також відзначити, що 85% синдрому втрати плода припадає на I триместр вагітності, 15% - на II та III триместри, при цьому 5–6% пологів відбувається достроково [20].

Спонтанний аборт (мимовільний, самовільний викидень) - вигнання ембріона/плода в терміні вагітності до 22 тижнів або масою до 500 грамів, незалежно від наявності або відсутності ознак життя.

Якщо серії цих епізодів передувала нормальна успішна вагітність, то такий стан визначається як „вторинний звичний” викидень”, якщо ні - використовується термін „первинний звичний викидень”.

Звичне невиношування вагітності є важливою проблемою репродуктивного здоров'я, оскільки цю подію переживають 2 – 5 % подружніх пар [148]. Частота RPL сильно варіює у різних популяціях через

різницю у визначеннях та використаних критеріях, а також характеристиках популяцій [116, 165].

Крім медичних аспектів даної проблеми, звичне невиношування вагітності чинить значний психологічний вплив на жінок і їх партнерів. Для більшості пар втрата вагітності незалежно від терміну сприймається як втрата новонародженого, а також втрата надій і планів, які майбутні батьки будували в зв'язку з ще не народженою дитиною. Почуття втрати і страждання ще більше поглиблюються після повторних втрат, незалежно від терміну переривання вагітності [69]. Таким чином, повторні втрати вагітності є негативною подією в житті пари і з медичної точки зору, і в психологічному плані, тому одним із завдань лікаря акушера-гінеколога є організація оптимальної медичної допомоги, в тому числі вибір ефективної лікувальної тактики [44].

В даний час питання лікування подружніх пар зі звичним викиднем продовжують активно обговорюватися. Згідно з публікаціями останніх років, серед причин, що призводять до безпліддя і звичного викидня, багато спільних чинників: анатомічні, ендокринні, генетичні, імунні порушення, чоловічий фактор безпліддя. Відомо, що пацієнтки зі звичним викиднем складають групу ризику розвитку вторинного безпліддя після 3-ї втрати вагітності. Реалізація акушерських, так званих плацентаасоційованих ускладнень, - ще одна проблема жінок з повторними втратами вагітності. Перш за все мова йде про передчасні пологи, відшарування плаценти, плацентарної дисфункції, затримки росту, антенатальної загибелі плоду, можливі також втрати II триместру через ІЦН [51].

Передчасні пологи (ПП), які визначаються як народження до 37 тижнів гестації, залишаються актуальною проблемою акушерства, адже саме вони є найчастішою причиною перинатальної захворюваності і смертності у всьому світі [118]. ПП є причиною 75% всіх випадків смерті новонароджених [163]. Недоношеність може обумовити незрілість дихання, внутрішньочерепні крововиливи та інфекції, і ці стани можуть призвести до ряду довгострокових

ускладнень, таких як інтелектуальні порушення, церебральний параліч, хронічна хвороба легенів, глухота та сліпота. Частота та тяжкість несприятливих наслідків передчасно народжених дітей зростають із зменшенням терміну вагітності при народженні, залишається суттєвою проблемою в клінічній акушерській допомозі.

Незважаючи на численні зусилля щодо зниження рівня ПП, Всесвітня організація охорони здоров'я підрахувала, що 11% усіх пологів є недоношеними (варіює у різних країнах в межах 5–13%), що і призводить до щорічного народження приблизно 15 мільйонів недоношених дітей [184]. Приблизно 1,2 мільйона передчасних пологів відбувається в країнах з високим рівнем доходу, з них понад 0,5 мільйона - у Сполучених Штатах, де, за оцінками, рівень передчасних народжень становить 11–12% [76]. Приблизно кожна десята (біля 500 000) вагітностей призводить до передчасних пологів щорічно у Сполучених Штатах. Незважаючи на те, що спостерігалось незначне зниження рівня ПП у США в період з 2007 по 2014 р., дані з 2014 по 2015 р. показують, що рівень передчасних народжень дещо зріс. Ще більш цікавим є той факт, що рівень ПП суттєво не знизився з 1980-х років. Для того, щоб зменшити частоту спонтанних передчасних пологів, важливо покращити розуміння нормального та аномального ремоделювання тканин шийки матки людини при вагітності на клітинному та біохімічному рівні [182].

Акушери повинні виявляти пацієнтів з високим ризиком розвитку ПП. Нові підходи до виявлення та лікування ПП можуть зменшити 35% випадків смертності новонароджених та важких ускладнень, таких як тривалі порушення нервового розвитку, синдром дихального дистресу та сепсис. Існуючі методи оцінки ризику ПП включають клінічне обстеження, модифікований розрахунок балів Бішопа та довжину шийки матки (ДШМ), виміряну при УЗД. ДШМ за даними досліджень у США, є найефективнішим способом виявлення жінок із високим ризиком ПП, оскільки УЗД є

об'єктивним, надійнішим та простішим методом, ніж клінічне обстеження та модифікований розрахунок балів Бішопа [185].

Хоча передчасні пологи є складним, багатофакторним станом, дисфункція шийки матки відіграє важливу роль [136]. Склад і структура шийки матки контролює її здатність залишатися закритою під час вагітності для сприяння розвитку плода. При нормальних пологах вкорочення та розкриття шийки матки відбувається в термін пологів. При передчасних пологах вкорочення та розкриття шийки матки відбувається завчасно (до терміну).

Мультифакторна етіологія передчасних пологів включає і материнські, і плодові ускладнення, передчасні пологи навіть відносять до так званих «великих акушерських синдромів» [4].

У 2006 році Ромеро та ін. описали синдром передчасних пологів, як гетерогенний стан із передчасними пологами, як кінцевою точкою [154]. Вони запропонували, що спонтанні ПП (сПП) є результатом змішаної патологічної активації одного або декількох сигналів, які згодом ініціюють спонтанні передчасні пологи. Патологічні процеси, що беруть участь у синдромі передчасних пологів, підпадають під широкі категорії анатомічних, фізіологічних, біохімічних, ендокринологічних, імунологічних та клінічних подій, що відбуваються у матері та/або плода [154]. Хоча цервікальна недостатність може призвести до укорочення шийки матки та сПП, ця багатофакторна модель передбачає, що вкорочення шийки матки може бути просто ранньою ознакою, яка супроводжує деякі інші аномальні процеси, що призводять до ПП [152].

Отже, однією зі значимих причин звичного невиношування вагітності та передчасних пологів є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН).

На долю ІЦН припадає 15-40% пізніх мимовільних викиднів і 30-35% спонтанних передчасних пологів [181].

Серед усіх ускладнень вагітності на цервікальну недостатність припадає від 0,1% до 1,0%. Попередні дослідження виявили, що на

недостатність шийки матки припадає 16% - 20% усіх втрат плода у другому триместрі та 10% передчасних пологів [146].

Ризики повторного передчасного переривання вагітності досить високі. Якщо попередня вагітність переривалася в терміні 23-28 тижні, то в 25% випадків і подальша вагітність перерветься в терміні до 28-го тижня без корекції причин. А після переривання вагітності в II триместрі ризик втрати подальшої зростає в 10 разів [4].

## 1.2 Визначення, термінологія

Істміко-цервікальна недостатність (некомпетентність шийки матки) є важливою причиною викидня та передчасних пологів, але її визначення є неточним і не уніфікованим. Іноді це визначається як біохімічна та біомеханічна проблема (структурна «слабкість» через набуті або вроджені дефекти тканини шийки матки), іноді як клінічна проблема (подія/результат безсимптомної втрати вагітності у II триместрі), але визначення має охоплювати обидва ці варіанти [185].

Код за МКБ-10 O34.3 Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), що вимагає надання медичної допомоги матері (латинською *Insufficiencia isthmi cocervicalis: isthmus* «перешийок матки» і *cervix* «шийка матки», англійською *Cervical Incompetence, Cervical Insufficiency*). Істміко-цервікальна недостатність – це проблема неспроможності шийки матки при вагітності. За клінічним протоколом МОЗ України «Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) - не пов'язане зі скоротливою діяльністю матки мимовільне згладжування та розкриття шийки, що призводить до повторного переривання вагітності частіше в другому триместрі» [37].

За класичним визначенням ІЦН характеризується розм'якшенням, розширенням і вкороченням шийки матки до 37-го тижня вагітності при відсутності загрози переривання. ІЦН зазвичай маніфестує безболісною, прогресивною дилатацією шийки матки у II або на початку III триместру, яке



призводить до пролапсу, інфікування і передчасного розриву плодових оболонок, переривання вагітності або передчасних пологів. Цей діагноз традиційно ставиться пацієнтам з історією повторних самовільних абортів в II триместрі і / або ранніх передчасних пологів, у яких основний механізм полягає в «нездатності шийки матки залишатися закритою». ІЦН є результат функціонального або структурного дефекту шийки матки і, як наслідок, призводить до неможливості жінки доносити вагітність до терміну 38-40 тижнів [4].

ІЦН характеризується укороченням довжини шийки матки (ДШМ) менше 25 мм і / або дилатацією цервікального каналу більше 10 мм (на всьому протязі) раніше 37 тижнів вагітності без клінічної картини передчасних пологів [108].

Патогномонічною анамнестичною ознакою ІЦН є швидке, без больових відчуттів вкорочення та розкриття шийки матки в II або на початку III триместру вагітності, що приводить до пізнього викидня або передчасних пологів. Етапами розвитку ІЦН є структурні зміни шийки матки, часто з пролабуванням плодового міхура в цервікальний канал або в піхву і передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО).

Термін «цервікальна недостатність» широко використовують в англійській літературі; для вітчизняної практики застосовують термін істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Деякі автори використовують термін «недостатність obturatorної функції шийки матки» [40].

Оскільки «цервікальна недостатність» може бути неоднозначно інтерпретованим клінічним терміном, нещодавно було запропоновано прийняти термін «передчасне ремоделювання шийки матки», оскільки він не спирається на клінічну історію, а фокусується на фізичних змінах шийки матки [182].

### 1.3 Етіологія і патогенез цервікальної недостатності

Цервікальна недостатність ускладнює 0,1–1% всіх вагітностей і вважається основною причиною втрати вагітності у другому триместрі або передчасних пологів. Незважаючи на клінічну важливість цервікальної недостатності, мало відомо про патофізіологію та інструменти оцінки передчасних ризиків, особливо тих, що стосуються неінвазивних методів. Така інформація є важливою для розробки більш ефективних методів лікування, спрямованих на індивідуальні ризики, та для консультування пацієнтів [91].

В даний час вважається, що компетентність шийки матки послідовно змінюється під час вагітності. Вроджена дисплазія шийки матки, відсутність еластичних волокон в шийці матки та зменшення співвідношення колаген/гладкі м'язи можуть призвести до некомпетентності шийки матки. Причини набутої некомпетентності шийки матки включають, травми та біохімічні фактори. Довжина залишкової шийки матки після конізації пов'язана з частотою розвитку некомпетентності шийки матки [3]. Хоча деякі жінки, яким діагностовано некомпетентність шийки матки, насправді мають низьку цілісність шийки матки, анатомія шийки матки більшості таких жінок є нормальною [4]. Загальновизнаною причиною некомпетентності шийки матки є передчасне дозрівання шийки матки, що призводить до викидня/передчасних пологів внаслідок субклінічної інфекції, місцевого запалення, гормонального впливу та генетичних факторів [4]. Пацієнти з некомпетентністю шийки матки часто не відчують спазмів, перейм або явних клінічних симптомів перед викиднем або передчасними пологами, що зменшує шанс на лікування. Екстрений цервікальний серкляж іноді виконують у пацієнтів з розширенням шийки матки, але при цій процедурі часто трапляються інфекції та післяопераційні скорочення з подальшим викиднем [186].

Традиційно фактори ризику виникнення ІЦН ділять на три групи: посттравматичну, її частота сягає 70% серед усіх причин ІЦН, функціональну (30% випадків) і вроджену (~ 1%) [4].

Посттравматична ІЦН:

- розриви шийки матки при пологах;
- шийково-піхвові нориці;
- штучні аборти;
- переривання вагітності на пізніх термінах;
- інвазивні методи лікування патології шийки матки;
- рубцева деформація шийки матки.

Функціональна ІЦН:

- гіперандрогенемії;
- гіпофункція яєчників;
- дисплазія сполучної тканини;
- підвищений вміст релаксину в крові.

Вроджена ІЦН: вроджені вади розвитку шийки матки (генітальний інфантилізм).

Лікування дисплазії шийки матки є визнаним фактором ризику розвитку ПП. Недавній мета-аналіз продемонстрував, що жінки з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN) мають вищий базовий ризик недоношеності. Висічення та абляційне лікування також збільшують цей ризик. Поширеність та тяжкість небажаних наслідків зростає із збільшенням товщини конуса і більша при висіченні, ніж при абляції [119]. В даний час є значна інформація, яка рекомендує додатковий скринінг ДШМ для жінок, які пройшли попередню електрохірургічну процедуру з приводу дисплазії шийки матки [130].

Хоча вади розвитку матки можуть збільшити ризик розвитку ПП, він різниться залежно від типу аномалії матки, перегородка матки незначно збільшує ризик, а однорога матка матка призводить до 44% ПП. Можливо

скринінг довжини шийки матки відіграє роль у жінок з вадами розвитку матки, однак даних щодо цього питання небагато [103, 105].

Вивчали зв'язок хронічного ендометриту з ІЦН у жінок із втратою в II триместрі та вплив хронічного ендометриту на результат лапароскопічного цервікального серкляжу. Це ретроспективне когортне дослідження включало дослідну групу з 293 жінок із втратою в II триместрі через ІЦН з серкляжем до зачаття та групу порівняння з 332 жінками з повторним викиднем у першому триместрі. Автори роблять висновок, що втрата в II триместрі через ІЦН пов'язана з хронічним ендометритом; однак наявність хронічного ендометриту, лікування його антибіотиками до зачаття, судячи з усього, суттєво не впливали на акушерські результати у жінок із ІЦН після лапароскопічного цервікального серкляжу [123].

У розвитку ускладнень вагітності важливе значення має ендокринна, аутоімунна патологія і запальні процеси. Жінки з аномальним тиреоїдним статусом мають підвищений ризик невиношування. Втрату вагітності пов'язують з аутоімунною реактивністю і підвищеним рівнем ендометріальних цитокінів [11]. Відшарування хоріона і наявні хронічні запальні процеси сприяють розвитку запальних уражень плаценти різного ступеня вираженості. При цьому порушується баланс про- та протизапальних цитокінів, що активує ензими (протеази, проколлагенази), що викликають деградацію колагену. Руйнування колагену визначає несприятливі наслідки вагітності: спонтанні викидні, розрив плодових оболонок, передчасні пологи [155].

Формування ретрохоріальної гематоми також асоціюється зі звичним невиношуванням, укороченням шийки матки і передчасними пологами [142].

В даний час змінюється погляд на етіологію формування ІЦН, яка раніше розглядалася в основному як результат ендокринопатій або травмування шийки матки. До основних факторів ризику відносили невідновлені розриви шийки матки після попередніх пологів, при проведенні хірургічного абортів або внутрішньоматкових маніпуляцій. Однак в даний час

ключовим фактором формування ІЦН деякі автори вважають дефект синтезу колагену, що забезпечує до 85% ваги тканини шийки матки. Сучасні морфологічні дослідження показали, що в шийці матки переважає сполучна тканина, представлена переважно колагеном І типу, еластином і протеогліканами, а також гладка мускулатура, що містить фібробласти, епітелій і кровоносні судини. На думку ряду дослідників, порушення спроможності шийки матки може розглядатися як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини, а також вказують на певну генетичну детермінованість даного ускладнення: третина вагітних з ІЦН мають родичок першої лінії з таким же ускладненням гестації [48].

Сучасні досягнення молекулярної біології дозволяють виділити основні механізми розвитку дисплазії сполучної тканини: порушення на генному рівні, дисбаланс ферментативного і білкового обмінів, для якого характерна підвищена активність протеаз, дисбаланс мікро- і макроелементів, що беруть участь в утворенні сполучної тканини. Дисплазія сполучної тканини може відбуватися внаслідок аномального синтезу колагену, надмірної деградації колагену, порушень структури колагенових і еластинових волокон, багатьох інших невивчених на даний момент механізмів [19].

Встановлено, що при ІЦН вміст сполучної тканини в шийці матки, яка на 85% складається з колагену І типу, знижується на 40%, що призводить до раннього її вкорочення, розм'якшення, розвитку функціональної недостатності. Крім того, гістоморфологічні дослідження тканини шийки матки у жінок поза вагітністю з ІЦН в анамнезі дозволили виявити знижену концентрацію як колагену, так і його метаболіта - гідроксипроліну [35]. Таким чином, все більше авторів розглядає патологічний метаболізм сполучної тканини в якості одного з ключових чинників формування ІЦН [30].

До розгляду проблеми ІЦН з позицій спадкових факторів ризику спонукають і дані про залежність частоти розвитку даного ускладнення від раси. Так, у жінок негроїдної раси ризик розвитку ІЦН майже в 3 рази вище в

порівнянні з європеїдами (відносний ризик  $VR = 2,89$ ; 95% довірчий інтервал ДІ 2,13-3,92) [86].

В основі розвитку неспецифічної дисплазії сполучної тканини лежать генні мутації або поліморфізми, відповідальні за синтез і катаболізм структурних білків сполучної тканини і призводять до дефектів будови компонентів сполучної тканини або порушення процесів деградації і реструктуризації сполучної тканини [4].

Важливість участі генетичних факторів в реалізації ІЦН також підтверджується і результатами численних досліджень, які свідчать, що у жінок з диференційованими формами дисплазії сполучної тканини (синдроми Еллерс - Данло, Стіклера, Марфана) частота передчасних пологів, пов'язаних з ІЦН, коливається від 22 до 35% причому до 40% з них супроводжуються передчасним розривом плодових оболонок [48].

Порушення процесів ремоделювання сполучної тканини може бути обумовлено мутацією генів, що кодують синтез колагену. Відомі два основних гена, які пов'язані з аномаліями сполучної тканини і позаклітинного матриксу, ген колагену 1 $\alpha$ 1 (COL1A1) і ген трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). За даними Warren і його співавторів (2007 2009 г.), жінки з недостатністю шийки матки мали значно більш високі частоти генотипу COL1A1 TT, а також поліморфізм Arg25Pro в гені TGF- $\beta$  [188, 189].

Деякі автори відзначають роль генів, що кодують продукцію матриксною металлопротеїнази 9 (MMP9), яка відноситься до цинк-залежних ендопептидаз. Автор Кононенко І.С. 2020 вважає, що молекулярно-генетичне типування поліморфних варіантів A-8202G (rs11697325) гена MMP9 і Arg25Pro (rs1800471) гена TGF $\beta$ 1 дозволить на прегравідарному етапі і на ранніх термінах вагітності сформувати групи високого ризику по розвитку ІЦН у пацієнок з недостатністю сполучної тканини [30].

Виявлено, що комбінація мутації в гені інгібітора активатора плазміногену PAI\_1 з підвищенням рівня антитіл до тироглобуліну асоціювалася з ІЦН (RR 5,556, 95% CI 1,926-16,028) [14].

У одній з останніх публікацій, присвячених епігенетичним дослідженням (експресія генів – РНК-секвенування) автори виявили різницю потенціалів у експресії генів при ІЦН та в контролі, що проявлялось підвищенням регуляції нейтрофіл-активаційних та опосередкованих нейтрофілами генів, пов'язаних з імунітетом, що можливо є захисною реакцією для захисту плода від висхідної інфекції. Більш того, диференціальна експресія імунної відповіді та захисної реакції на асоційовані гени та сигнальний шлях імунної відповіді можуть бути пов'язані з результатами вагітності у жінок із ІЦН. Для підтвердження результатів потрібні подальші дослідження більшої незалежної вибірки [170].

Кілька досліджень продемонстрували, що важливі медіатори, задіяні в процесі ремоделювання шийки матки, включаючи інтерлейкін (IL) -6, IL-8, матричні металопротеїнази (MMP) -9, інгібітор тканин металопротеїназ (TIMP) -1 та колонії макрофагів, стимулюючий фактор (M-CSF), є важливими факторами для прогнозування мимовільних пологів в строк і недоношених дітей. Більше того, нещодавні дослідження продемонстрували, що підвищений рівень білка, що зв'язує вітамін D (VDBP) в цервікально-піхвовій рідині був пов'язаний із спонтанними пологами як у термін, так і передчасно. Однак на сьогоднішній день недостатньо інформації про роль цих білків у прогнозуванні передчасних пологів у жінок із цервікальною недостатністю / короткою шийкою матки [121, 191]

Дослідники вивчали склад вагінальної мікробіоти при проведенні екстреного серкляжу при ІЦН [79], встановили знижену відносну кількість *Lactobacillus* spp., яка асоціюється з передчасним розширенням шийки матки, тоді як високий рівень *Gardnerella vaginalis* пов'язаний з невдалим випадком екстреного серкляжу. Введення екстреного серкляжу в більшості випадків не впливає на основний бактеріальний склад.

Результати досліджень показують, що недостатність шийки матки є генетично детермінованим станом і поліморфізм в генах, що мають відношення до метаболізму сполучної тканини та імунних реакцій, можуть

відігравати певну роль у розвитку ІЦН. Ретельний збір сімейного анамнезу з урахуванням епігенетичних особливостей кожної пацієнтки та факторів навколишнього середовища сприятиме прогнозуванню цієї складної патології та розробці своєчасної та ефективної профілактики невиношування вагітності в даній групі пацієнток [48].

Розробка персоніфікованого прогнозування розвитку ІЦН дозволила б виділити групи високого ризику по формуванню даної патології до появи структурних змін шийки матки, вдосконалити тактику ведення цих пацієнток і знизити частоту невиношування вагітності і передчасних пологів. Однак в даний час дослідження, присвячені генетичним і епігенетичні аспектам формування ІЦН, нечисленні, результати їх нерідко суперечливі, що диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення даної проблеми [48].

#### 1.4 Діагностика істміко-цервікальної недостатності

На даний час не існує об'єктивних діагностичних тестів для виявлення пацієнток високого ризику розвитку ІЦН ні до, ні під час вагітності, тому в більшості випадків ІЦН ставиться на підставі клінічних даних, при наявності структурних змін в шийці матки. Інформативність тестів, що раніше проводились, таких як оцінка довжини шийки матки при гістеросальпінгографії, оцінка легкості введення розширювачів Гегара без опору не доведена. Нерідко діагноз ІЦН ґрунтується на виключенні інших причин передчасних пологів або анамнестичних даних про наявність втрат вагітності в II триместрі [48].

На думку більшості авторів, постановка точного діагнозу «істміко-цервікальна недостатність» можлива тільки при вагітності, так як при вагітності існують об'єктивні умови для функціональної оцінки стану шийки матки та її істмічного відділу [13, 58, 59, 148, 157].

Описано такі прогностичні критерії ІЦН: анамнез, оцінка стану шийки матки за даними вагінального і ультразвукового досліджень, визначення



тестостерону, дегідроепіандростерона-сульфату, наявність урогенітальної інфекції, визначення прозапальних цитокінів в цервікальному слизі, дані доплерометрії судин шийки матки, які дозволяють виявити ознаки дисплазії сполучної тканини [24, 35, 40, 53].

В даний час найвищу діагностичну значимість для постановки діагнозу ІЦН під час вагітності представляє УЗД. Ультразвукове дослідження шийки матки стали застосовувати в 1980-х рр. [74].

Оцінка довжини шийки матки (ДШМ) II триместру за допомогою трансвагінального ультразвуку є одним із найбільш часто використовуваних інструментів для прогнозування ПП [74]. Незалежно від акушерського анамнезу, ризик ПП є обернено пропорційним довжині шийки матки, а жінки, що мають в анамнезі ПП і коротку шийку матки, мають найбільший ризик [120].

Більшість клінічних рекомендацій, що стосуються цього питання, рекомендують проводити скринінг ДШМ між 16–24 тижнями гестації для безсимптомних жінок з ПП в анамнезі. Її не слід регулярно вимірювати до 16 тижнів гестації, оскільки точність прогнозування оцінки ДШМ I та раннього II триместру для ПП є низькою, особливо у безсимптомних жінок без ПП в анамнезі [130]. Також рутинний скринінг ДШМ не рекомендується після 24 тижнів гестації у безсимптомних жінок, враховуючи, що більшість досліджень, що вивчають різні втручання, спрямовані на профілактику ПП (наприклад, цервікальний серкляж, вагінальний прогестерон), найчастіше використовують 24 тижні гестації як максимальний термін для скринінгу та початку терапії чи втручань [155]. Тим не менш, слід зазначити, що безсимптомним жінкам все одно може допомогти раннє виявлення короткої шийки матки, включаючи переведення у заклад вищого рівня, госпіталізацію у палату високого ризику та введення кортикостероїдів та сульфату магнію. Слід зазначити, що діагностика короткої шийки матки, як правило, обмежена вагітними жінками, оскільки її вимірювання у невагітних жінок не є ефективним для прогнозування сПП [152].

Можливі 3 методи ультразвукового дослідження шийки матки: трансвагінальний, трансабдомінальний та трансперинеальний (або транслабіальний). ДШМ, виміряна трансвагінально, асоціюється з кращим прогнозуванням ПП, ніж інші підходи, тому трансвагінальний метод вважається золотим стандартом для вимірювання ДШМ. На відміну від трансабдомінального методу, на трансвагінальну ультрасонографію шийки матки менше впливає ожиріння матері, положення шийки матки та тіні з боку плодової частини [137]. Усі рандомізовані дослідження, що показували ефективність лікування жінок з короткою шийкою матки, використовували трансвагінальний метод для оцінки довжини шийки матки.

Точність вимірювання ДШМ для прогнозування сПП, в першу чергу, пов'язана з використанням порогових значень ДШМ. Чутливість порога ДШМ  $\leq 25$  мм для ПП коливається від 6% до 76% [95].

Salomon L.J. та ін. [161] змоделювали довжину шийки матки при нормальній вагітності та запропонували нові референтні значення довжини шийки матки на основі великої вибірки. Трансвагінальним датчиком вимірювали довжину шийки матки при одноплідній вагітності в рамках рутинного допологового спостереження протягом трьох років. Вимірювання виконувалися в терміні гестації від 16-36 тижнів, і тільки один вимір за вагітність було використано для аналізу. Було проведено 6614 вимірювань довжини шийки матки. Ці центилі можуть бути використані для прийняття рішення щодо тактики лікування для зниження захворюваності та смертності від ПП. Згідно зі шкалою L.J. Salomon довжина шийки матки менше 25 мм є основним діагностичним критерієм діагнозу ІЦН, у пацієток з таким параметром надзвичайно високий ризик передчасного переривання вагітності [161]. В даний час більшість основних рекомендацій пропонують використовувати поріг ДШМ II-го триместру 25 мм для оцінки ризику [82, 130]. Шкала L.J. Salomon дозволяє визначати норми довжини шийки матки в різні терміни гестації. Для більш точної оцінки цервікометрії рекомендують

використовувати дві функціональні проби (фундальну і зі зміною положення тіла - лежачи-стоячи).

Деякі дослідники повідомляють, що прогресивне скорочення ДШМ виявлене при трансвагінальному УЗД пов'язане з підвищеним ризиком передчасних пологів [161 ], тоді як інші не встановили такого зв'язку [110].

Автори систематичного огляду [92] дійшли висновку, що зміни ДШМ як функції часу в даний час не можуть вважатися клінічно корисним тестом для прогнозування ПП. Вони вважають, що одне вимірювання у 18–24 тижні вагітності є кращим та точнішим тестом для прогнозування сПП, а також є більш економічним, ніж серійні вимірювання.

Універсальний скринінг ДШМ може бути використаний для виявлення безсимптомних жінок, яким загрожують ПП, тим самим надаючи можливість запропонувати втручання, яке може зменшити цей ризик. У теперішній час гайдлайни Товариства материнсько-фетальної медицини (SMFM) та Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) рекомендують жінкам, які раніше мали ПП, пройти скринінг ДШМ за допомогою трансвагінального УЗД. Однак універсальний скринінг без попередніх сПП залишається предметом дискусій [110].

Проводиться багато досліджень ефективності оцінювання ДШМ у категоріях жінок, яких відносять до груп високого ризику ПП. Перш за все це жінки з ПП або викиднем у II триместрі гестації в анамнезі [131].

За рекомендаціями Товариства акушерів і гінекологів Канади всім пацієнткам рекомендовано проводити одноразово цервікометрію на ультразвуковому скринінгу II рівня в 19-21 тиждень, у жінок з високим ризиком виникнення ПЦН (у яких в анамнезі були 1-2 втрати вагітності в II триместрі або ранні передчасні пологи) обґрунтована динамічна оцінка довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД (II-2В): перший вимір шийки матки доцільно здійснювати в терміні 15-16 тижнів, а потім кожні 2 тижні або кожні 7 днів (якщо довжина шийки матки <25-ї перцентилі) [79].

Відповідно до наказу МОЗ України №624 від 03.11.2008 р. діагноз ІЦН виставляється на підставі клініко-лабораторних, інструментальних методів обстеження й результатів УЗД:

Клінічні ознаки:

- Наявність в анамнезі (жінка належить до групи високого ризику):

1. двох та більше епізодів переривання вагітності в другому триместрі, які не є результатом скоротливої діяльності матки чи відшарування плаценти;

2. випадків мимовільного безболісного розкриття шийки матки до 4-6 см при попередніх вагітностях;

3. наявність хірургічних втручань на шийці матки, розривів шийки матки другого або третього ступенів в минулих пологах;

4. інструментальної дилатації шийки матки під час штучного переривання вагітностей.

- При огляді:

1. вроджені або набуті анатомічні дефекти ектоцервіксу;

2. розкриття шийки матки до 2 та більше см в другому триместрі вагітності при відсутності маткових скорочень та відшарування плаценти;

3. пролабірування плідного міхура з зовнішнього вічка шийки матки.

- При трансвагінальному УЗД:

1. укорочення шийки матки до 25 мм та більше в терміні 16-24 тижні;

2. клиноподібна трансформація каналу шийки матки на 40% довжини та більше.

Зміни позаклітинного матриксу в організації колагену, вмісті води та концентрації протеоглікану - це модифікація біомеханічних властивостей, які роблять шийку матки м'якою або жорсткою. У міру прогресування вагітності колагенолітична активність зростає в тканинах шийки матки, і ця активність стає більш значущою у пацієнтів із цервікальною недостатністю. Більше того, такі зміни на шийці матки можуть бути виявлені до того, як шийка

почне вкорочуватися [174]. Однак звичайні УЗД не можуть виявити зміни жорсткості шийки матки.

Еластографія - це новий метод на основі ультразвуку, що використовується для неінвазивної оцінки механічних властивостей тканини. Ця техніка може візуалізувати зміну жорсткості досліджуваної ділянки. Основні методи, які використовують на практиці для оцінки тканин шийки матки, можна розділити на 2 категорії: деформаційна еластографія (SE) [147] та еластографія зсувних хвиль (SWE) [61]. Багато клінічних досліджень застосовували цей метод для прогнозування ПП і повідомляли попередні результати.

Опубліковано метаналіз оцінки діагностичної точності еластографії шийки матки при прогнозуванні передчасних пологів (ПП). Автори роблять висновок, що еластографія шийки матки - це перспективний та надійний метод прогнозування ПП. Еластографія шийки матки показала кращі діагностичні показники для прогнозування ПП, ніж вимірювання ДШМ [186].

Добре встановлено, що існує підвищений ризик ПП у жінок з багатоплідною вагітністю і що довжина шийки матки коротша, ніж при одноплідній вагітності, однак консенсусу щодо рутинного вимірювання ДШМ при багатоплідній вагітності не досягнуто [141].

Незважаючи на те, що протягом останнього десятиліття були досягнуті значні прориви у розумінні процесів ремоделювання шийки матки та її ролі у сПП, багато питань залишаються без відповіді. Зростає інтерес до розробки нових методів оцінки змін на шийці матки, які потенційно можуть допомогти поліпшити прогнозування ПП у безсимптомних жінок із високим ризиком [152].

### 1.5 Лікування істміко-цервікальної недостатності

Під час вагітності корекція ІЦН може здійснюватись двома основними методами: хірургічним і консервативним. Хірургічний метод полягає в накладенні шва на шийку матки трансвагінальним або трансабдомінальним (лапаротомічним чи лапароскопічним) доступом. Консервативні методи включають дотримання ліжкового режиму, токолітичну, гормональну терапію, накладення акушерського песарію та інші. Ефективність різних методів і методик широко обговорюється в науковій літературі, проте не вироблено єдиної думки з приводу вибору методу корекції ІЦН.

На сьогодні найбільш широко застосовується трансвагінальний серкляж за методами McDonald и Shirodkar, описаними ще в 50-х роках минулого століття, та їх модифікації. Сутність методик полягає в накладенні кругового шва навколо шийки матки. Більшість акушерів за кордоном надають перевагу методу McDonald, як простішому і менш травматичному, хоча деякі дослідники вважають метод Shirodkar, у якому шов накладається «вище» більш ефективним у профілактиці передчасних пологів. Проведені порівняльні дослідження не виявили суттєвих переваг якогось з цих двох методів, хоча в одному дослідженні при використанні методу Shirodkar вищою виявилась частота застосування кесаревого розтину, можливо внаслідок більш виражених рубцевих змін шийки матки після зняття шва [178].

Можна розділити серкляж на види залежно від вираженості ІЦН та терміну вагітності: профілактичний (12-15 тижнів, до початку структурних змін матки), лікувальний (16-20 тижнів, укорочення шийки матки, розширення внутрішнього вічка) та ургентний (екстренний, 20-24 тижні, різке укорочення шийки матки, пролабування плодного міхура) [4].

Перераховані показання для проведення екстреного серкляжу [52]:

- дилатація шийки матки більше 20 мм без видимих перейм;
- передчасне згладжування шийки матки більш ніж на 50% її початкової довжини (але при довжині шийки матки не менше 15 мм);
- пролабування плодового міхура.

За даними [Schubert RA, Schleussner E, 2014], термін пологів був значно нижчий після екстреного серкляжу (31 тиждень) порівняно з профілактичним (36 тижнів) та лікувальним серкляжем (35 тижнів). Подовження вагітності суттєво відрізняється між профілактичною (18 тижнів), терапевтичною (14 тижнів) та екстреною серкляжною групою (10 тижнів). Консервативне лікування досягло 8 тижнів пролонгації. Екстрений серкляж у випадках із вираженою некомпетентністю шийки матки призвів до значно більшого продовження вагітності (10 тижнів) порівняно з відсутністю втручання (один тиждень). Ефективність серкляжа повинна оцінюватися диференційовано на основі клінічної ситуації та показань.

Що стосується швів для акушерського серкляжу, немає єдиної думки щодо того, який тип нитки або стрічки найкращий, застосовують нерозсмоктувальні товсті плетені шви із синтетичного поліефірного волокна, такі як Mersilene™ або Teflon™ із шириною 3–5 мм. Однак деякі клініки вважають за краще використовувати більш тонкі нитки з мононитки, такі як капронова нитка. Товсті плетені шви з синтетичного поліефірного волокна мають вищу міцність на розрив, ніж більш тонкі нитки мононитки, коли серкляж робиться в товстіших відділах матки, але вони можуть бути кращими з точки зору запобігання проблемам через реакції на стороннє тіло. Автори [107] вважають, що нерозсмоктуючі товсті плетені шви із синтетичного поліефірного волокна, такі як Mersilene™, кращі за тонші мононитки, оскільки висока міцність на розрив є важливим фактором для підтримки функції шийки матки.

У багатьох країнах розроблені рекомендації по накладенню цервікального серкляжа. Згідно оновлених рекомендацій Товариства акушерів і гінекологів Канади (2019) вагітні жінки або ті, що планують вагітність, повинні пройти аналіз факторів ризику цервікальної недостатності (III-B). Детальну оцінку факторів ризику слід проводити у жінок після втрати вагітності в середині II триместру або передчасних пологів (III-B). У жінок з анамнезом цервікальної недостатності, під час першого акушерського візиту

слід проводити аналіз на бактеріальний вагіноз (I-A). Жінкам з анамнезом 3 або більше втрат вагітності у II триместрі або передчасні пологи, у яких не виявлено іншої причини, крім цервікальної недостатності, слід пропонувати плановий серкляж на 12-14 тижні вагітності (I-A). У жінок з класичною цервікальною недостатністю в анамнезі, у яких попередній вагінальний цервікальний серкляж не був успішним, абдомінальний серкляж можна розглядати за відсутності додаткових пом'якшувальних факторів (II-3C). Жінкам, які перенесли трахелектомію, слід встановити абдомінальний серкляж (II-3C). Екстрений серкляж може бути розглянутий у жінок, у яких шийка матки розширилася до <4 см без скорочень до 24 тижнів гестації (II-3C). Жінкам, у яких серкляж не розглядається або не обґрунтований, але за анамнезом є ризик розвитку цервікальної недостатності (1 або 2 випадки втрати в середині II триместру або останні передчасні пологи), слід запропонувати динамічну оцінку довжини шийки матки за допомогою УЗД (II-2B). Серкляж слід розглядати при одноплідній вагітності у жінок із спонтанними передчасними пологами або можливою цервікальною недостатністю, якщо довжина шийки матки становить  $\leq 25$  мм до 24 тижнів гестації (I-A). Серкляж не має переваг у жінки із випадковою знахідкою короткої шийки матки за допомогою УЗД, але не має попередніх факторів ризику передчасних пологів (II-1D). Наявні дані не підтримують використання факультативних серкляжів при багатоплідних гестаціях, навіть коли є історія передчасних пологів (I-D) або на основі довжини шийки матки (II-1D). Розміщення серкляжу при двійні на підставі виявлення на УЗД короткої шийки матки (<25 мм) може збільшити ризик передчасних пологів (II-1D). Екстрений або рятувальний серкляж слід розглядати при вагітності двійнею, коли шийка матки розширена (> 1 см) до життєздатності плодів (II-2 B) [78].

Американський коледж акушерів і гінекологів (2014 р.) рекомендує розглядати накладення шва тільки у пацієток з короткою шийкою матки



( $\leq 25$  мм) до 22-го тижня вагітності, при акушерському анамнезі обтяженому передчасними пологами до 34 тижнів [59].

Королівський коледж акушерів-гінекологів Великобританії (2011) пропонує наступні показання до накладання серкляжа: жінкам з 3 і більше випадками переривання вагітності в II триместрі та / або передчасними пологами (B), пацієнткам з наявністю в анамнезі одних і більш передчасних пологів і / або із загрозою переривання вагітності, якщо по УЗД довжина шийки матки менше/дорівнює 2,5 см до 24-го тижня гестації (A) [157].

Згідно досліджень Кокрейнівської бібліотки (метааналіз) накладення шва всім вагітним з короткою шийкою матки неефективно, а рекомендовано лише жінкам з груп високого ризику передчасних пологів (A-Ib) [73].

Серкляж шийки матки знижує ризик передчасних пологів у жінок з високим ризиком передчасних пологів і, ймовірно, знижує ризик перинатальної смерті. На підставі попереднього акушерського анамнезу або коротких показань шийки матки не було доказів будь-якого диференційного ефекту серкляжу, але дані були обмеженими для всіх клінічних груп. Питання про те, чи є серкляж більш ефективним, ніж інші профілактичні методи лікування, зокрема вагінальний прогестерон, залишається без відповіді.

Згідно вітчизняного клінічного протоколу в Україні лікування істміко-цервікальної недостатності полягає в накладанні профілактичного чи лікувального шва на шийку матки.

Загальні умови застосування шва:

- живий плід без видимих вад розвитку;
- цілий плідний міхур;
- відсутність ознак хоріонамніоніту;
- відсутність пологової діяльності та/або кровотечі;
- перший або другий ступінь чистоти піхви.

Профілактичний шов на шийку матки показаний жінкам групи високого ризику, які мали в анамнезі два та більше самовільних викидні або

передчасні пологи в другому триместрі вагітності. Проводиться в терміні 13 - 16 тижнів вагітності за наявності вищевказаних умов.

Даних щодо переваг будь-якої з численних технік накладання шва та шовного матеріалу, застосованого при цьому, не існує (В).

Терапевтичний шов на шийку матки показаний жінкам групи ризику з УЗ даними:

- коротка шийка (менше 2,5 см) без клиноподібної трансформації цервікального каналу;
- коротка шийка (менше 2,5 см) в поєднанні з прогресуючою в динаміці клиноподібною трансформацією цервікального каналу;
- коротка шийка (менше 2,5 см) в поєднанні з прогресуючою в динаміці клиноподібною трансформацією цервікального каналу на 40 % та більше при одноразовому дослідженні.

Ургентний або лікувальний шов на шийку матки пропонують жінкам з моменту встановлення діагнозу.

Цервікальний серкляж є основою хірургічного лікування ІЦН, і підходи включають трансвагінальний та трансабдомінальний цервікальний серкляж [78]. У пацієток з ІЦН на сьогоднішній день найчастіше проводять трансвагінальний цервікальний серкляж. Однак дослідження показують, що 11–53% пацієнтів, які перенесли трансвагінальний цервікальний серкляж, все одно переживали викидень, а пацієнти, яким проводили трансабдомінальний серкляж досягли живонароджуваності понад 90% [173]. Ця пов'язано з відносно низьким положенням серкляжу в трансвагінальному серкляжі. Більше того, трансвагінальний серкляж частіше зазнає невдачі у пацієнтів, які пройшли електроексцизії шийки матки або з короткою шийкою матки. Лапароскопічний цервікальний серкляж знаходиться близько до внутрішнього вічка, що може значно зменшити ймовірність хірургічної недостатності, спричиненої низьким положенням серкляжу [104]. Найефективнішим методом є лапароскопічний цервікальний серкляж через трансабдомінальний доступ. У порівнянні з трансвагінальним цервікальним

серкляжем, лапароскопічний шийний серкляж є складнішим, смужку серкляжу можна видалити лише шляхом кесаревого розтину, і існує підвищений ризик спайкового процесу та травми сечового міхура [124].

Американський коледж акушерів і гінекологів ACOG не рекомендує серкляж при двійні, оскільки дані не достатні, а деякі дані свідчать про підвищену захворюваність у таких випадках [59]. Огляд даних 2014 року не виявив поліпшеного результату при розміщенні рятувального серкляжу при двійні, а деякі свідчать про збільшення захворюваності [164].

Крім того, жінки з відомою некомпетентністю шийки матки, які використовували допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), спеціально не вивчались. Це субпопуляція жінок, які часто стикаються з множиною вищезазначених факторів ризику передчасних пологів на початковому рівні. Потім цей ризик посилюється при двійні. Орієнтація на ці фактори ризику при застосуванні ДРТ з метою збільшити ймовірність успішної вагітності, є першочерговою, щоб допомогти цим жінкам досягти успішного результату бажаної вагітності. Дані дослідження [88] свідчать про те, що використання профілактичного цервікального серкляжу може бути корисним для поліпшення репродуктивних результатів у безплідних пацієнок з відомою некомпетентністю шийки матки та статусом після гістероскопічної хірургічної корекції перегородки матки, які пізніше зачали вагітність близнюками за допомогою ЕКЗ і втратили її через ІЦН. Згодом пацієнтки з близнюками після ЕКЗ обрали профілактичне розміщення серкляжу, 100% пацієнок виносили життєздатну близнюкову вагітність. З них 75% пацієнок виношували вагітність після 34 тижнів. Відомо, що розміщення рятувальних серкляжів призводить до гірших результатів у близнюків. Розміщення серкляжу у цьому дослідженні було профілактичним. Це піднімає питання про різницю в ефективності профілактичного та рятувального серкляжу у близнюків.

Поза вагітністю методи лікування ІЦН вперше були описані в 1950 р, коли Lash і Lash представили свою методику відновлення шийки матки з

видаленням області передбачуваної слабкості шийки матки у жінок поза вагітністю [160]. Протягом майже 65 років було запропоновано декілька методик хірургічного лікування ІЦН до вагітності, однак жодна з них не знайшла широкого застосування. Ці інвазивні процедури асоціювалися в першу чергу з високою частотою подальшого безпліддя, і майже в 100% випадків розродження можливо було тільки шляхом кесаревого розтину, що і обмежувало застосування цього методу на практиці. В останні роки накопичено певний досвід хірургічного лікування ІЦН поза вагітністю. Найбільш висока ефективність показана при накладенні шва на область внутрішнього зіву трансабдомінальним, лапаротомічним доступом. Але доцільність пластичної операції на шийці матки поза вагітністю повинна вирішуватися індивідуально, при наявності незаперечних свідчень, коли не існує альтернативи або коли всі традиційні способи лікування ІЦН під час попередніх вагітностей виявилися неефективні.

До вагітності описуються здебільшого поодинокі випадки [107, 124], хоча автори цих публікацій і вважають даний метод перспективним.

Акушерський серкляж, як оперативне втручання має певні ризики: вагінальна кровотеча, внутрішньоутробна інфекція, передчасний розрив плодових оболонок, прорізування швів, зміщення, неповне видалення шва, недостатність серкляжу, пошкодження сечового міхура, цервіковагінальні нориці. Ризики для новонародженого обумовлені передчасними пологам, інфекцією та передчасним розривом плодових оболонок. Найчастіше ускладнення – загроза переривання вагітності, тому після накладення шва продовжується зберігаюча терапія.

Нещодавній Кокранівський систематичний огляд [64] присвячено серкляжу шийки матки в поєднанні з іншими методами лікування для запобігання передчасним пологам при одноплідній вагітності, розглянуті наступні найбільш поширені методики: посилення (друге або повторне) розміщення серкляжу; токолітики; прогестерон; омега-3 поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом; ліжковий режим.

Недавні дослідження показали, що введення прогестерону вагінальним шляхом знижує частоту спонтанних передчасних пологів при передчасних гестаціях у жінок з короткою шийкою матки в анамнезі, незалежно від попередніх історій передчасних пологів. Однак, коли розглядається питання про жінок із попередніми передчасними пологами, ефективність вагінального прогестерону така ж, як ефективність цервікального серкляжу у профілактиці передчасних пологів [154]. В іншому дослідженні, що порівнює ефективність прогестерону 17-ОН, дидрогестерону, а також орального або вагінального мікронізованого прогестерону в поєднанні з цервікальним серкляжем для запобігання передчасним пологам у жінок з короткою шийкою матки, дійшло висновку, що комбіноване лікування значно покращує результати вагітності у випадках короткої шийки матки порівняно з цервікальним серкляжем, 17-ОН прогестероном, дидрогестероном або пероральний прогестероном [149]. Безпека прогестеронових препаратів на ранніх термінах вагітності широко визнана, а дослідження, що стосуються вагінального прогестерону для запобігання передчасним пологам, додатково показали, що вони безпечні при вагітності на ранніх термінах. Не було відмінностей у побічних явищах між жінками, які отримували прогестерон, та тими хто отримував неактивне плацебо [166]. Існують очевидні відмінності у метаболічних похідних омега-6 та омега-3 поліненасичених жирних кислот, і їх відповідний внесок у класичну західну діету дає біологічне обґрунтування твердженням, що високий рівень споживання омега-3 може подовжити тривалість вагітності і сповільнювати пологи [31, 40].

Хоча, за твердженням інших авторів добавки омега-3 під час вагітності не зменшують частоту передчасних пологів та не покращують результат новонародженості [159].

Ліжковий режим є частковим, що передбачає ліжковий режим протягом кількох годин (але не до 24 годин) протягом робочого дня, або повний, який передбачає суворий ліжковий режим, що триває до 24 годин на добу [168]. Хоча терміни "обмеження активності" та "ліжковий режим"

зазвичай використовуються синонімічно в клінічній практиці, ці терміни певною мірою різняться. Термін "обмеження діяльності", як правило, кращий, ніж "ліжковий режим"; означає не прикутість пацієнток до ліжка акушерських установ, але можуть бути обмежені деякі види діяльності, такі як статевий акт, підняття дитини або інша поведінка жінки. Обмеження активності або ліжковий режим протягом дородового періоду стали центральним компонентом лікування, спрямованого на попередження передчасних пологів. Такі обмеження не тільки використовуються більше 35 років, але і близько одного мільйона жінок щороку використовують таке обмеження у США [127]. Однак бракує доказів того, що така поведінка дає бажані результати [171]. Насправді є вагомі докази того, що ліжковий режим або обмеження діяльності можуть спричинити низку несприятливих психологічних та фізіологічних побічних ефектів у матерів та їх новонароджених [127, 171], але це не впливає позитивно на акушерську практику [127].

До консервативних (механічних) методів лікування ІЦН відноситься використання акушерських песаріїв (АП). Використання песаріїв, як механічної перешкоди має багатовікову історію. Ще древні єгиптяни описували використання песарію при пролапсі тазових органів. У 70-х роках минулого століття Hans Arabin розробив круглий конусоподібний акушерський песарій з силікону, його дизайн вперше був описаний у книзі Kubli і Arabin (1982). У 1991 р. було опубліковано повний опис песаріїв Н. Arabin.

Використання песаріїв при ІЦН пройшло через хвилі ентузіазму та втрати прихильності. У більшості досліджень використовували АП, який є гнучким кільцеподібним силіконовим песарієм, доступним у різних розмірах із зовнішнім діаметром від 65 мм до 70 мм, внутрішнім діаметром від 32 мм до 35 мм і висотою кривизна між 21 мм і 25 мм. Він був розроблений для введення зі своєю кривизною вгору. Передбачають 2 механізми дії: механічна опора і імунологічний бар'єр: песарій може підтримувати

імунологічний бар'єр між екстраовулярним простором хоріамніону та вагінальною мікробіологічною флорою [66].

Шийний песарій відносно неінвазивний, він не залежить від оператора, простий у використанні, не потребує анестезії, встановлення і видалення добре переноситься пацієнтками. У США, 86% гінекологів використовують його в повсякденній практиці, його можна використовувати в амбулаторних умовах та легко видаляти при необхідності [125].

Встановлювати песарії можна в терміни гестації від 14 до 34 тижнів. Песарії застосовують профілактично в групах ризику з розвитку ПЦН, а також після накладення шва на шийку матки, для зменшення навантаження на ділянку шва [4].

Абсолютні протипокази до накладення песарію: запальні захворювання статевих органів, виражена загроза переривання вагітності, розрив плодових оболонок, аномалії розвитку піхви і шийки матки, рецидуючі кров'яністі виділення, передлежання плаценти. Відносні протипокази: пролабування плодового міхура, різке скорочення шийки матки, рубець на матці, багатоплідність, рубцева деформація шийки матки.

Єдине добре розроблене багатоцентрове дослідження, в якому взяли участь 385 вагітних жінок – це дослідження Гойї та ін. [100]. Дослідження включало жінок з одноплідною вагітністю та з високим ризиком передчасних пологів внаслідок короткої шийки матки (менше 25 мм) між 18 та 22 тижнями вагітності. Шийний песарій суттєво знизив частоту спонтанних передчасних пологів до 37 та 34 тижнів. Середній термін вагітності при пологах був статистично достовірно вищим у групі песаріїв порівняно з групою, що очікувала. Ускладнення новонароджених були значно меншими у групі песарію. Однак частота передчасних пологів до 37 тижнів та 34 тижнів у контрольній групі висока (59% та 27% відповідно). Ці показники вищі, ніж повідомила ВООЗ щодо загальносвітової частоти передчасних пологів (6,2 -11,8%), а найнижчий показник у Європі (6,2%). Це може поставити під загрозу достовірність результатів цього дослідження.

Деякі рандомізовані та нерандомізовані дослідження показали користь вагінальних песаріїв у запобіганні передчасним пологам [125]. На даний момент достатньої доказової бази ефективності використання песаріїв для пролонгації вагітності та покращення неонатальних наслідків немає.

Описуються також інші методи профілактики передчасних пологів та лікування ІЦН, проте здебільшого це нерандомізовані дослідження з низьким рівнем доказовості.

Метод біоревіталізації шийки матки базується на застосуванні філерів, основним компонентом яких є гіалуронова кислота. Біоревіталізатори використовували шляхом ін'єкцій у тканини. Вони утворюють гідратовані полімери високої щільності, які заповнюють міжклітинний простір, утворюючи в м'язовому шарі нові компоненти (колаген, еластин та ін.), сприяючи відновленню сполучної тканини [56].

Ферментом, що відповідає за регуляцію клітинних мембран у тканинах серед широкого класу гідролаз медичного призначення, є нейрамінідаза, визначення концентрації якої в цервікальному слизу може служити діагностичним маркером відновлення структурно-функціональних характеристик шийки матки після проведеного лікування на етапі передгравідарної підготовки. Передгравідарна корекція ІЦН проводилася методом біоревіталізації шийки матки шляхом введення 0,3 мл глікозаміногліканового біополімеру інтрацервікально, шляхом поступового обколювання всієї площі внутрішнього вічка [56].

Застосовують еферентну терапію для пролонгації вагітності. Так, автори [11] наводять два клінічних спостереження результатів вагітності у пацієнок з ІЦН функціонального і органічного походження. В обох випадках раніше проводили лікування ерозії шийки матки лазером. При вагітності відзначали рецидивуючу уrogenітальну інфекцію з загрозою переривання вагітності і з потребою в повторних госпіталізаціях. Комплексна терапія з введенням акушерського розвантажувального песарія виявилася недостатньо ефективною, відзначалися прояви запальної відповіді



організму, ІЦН прогресувала аж до пролабування плодового міхура в шийковий канал (перше спостереження). При надходженні в перинатальний центр в курс лікування вагітних були включені методи малооб'ємного мембранного плазмаферезу і фотомодифікації крові ультрафіолетовими і лазерними променями (чергування). В обох спостереженнях це дозволило усунути прояви запальної відповіді, поліпшити стан шийкового каналу, пролонгувати вагітність до терміну нормальних пологів. Пологи, післяпологовий період протікали нормально. Діти народились здорові, доношені, розвиваються нормально, отримують грудне вигодовування.

На думку [4] вибір методу корекції ІЦН є не легким завданням для акушерів-гінекологів та залежить від багатьох факторів: анамнезу; даних цервікометрії; гінекологічного огляду; наявності загрози переривання вагітності; кількості плодів; терміну гестації; наявності протипоказань; досвіду лікаря; вибору пацієнтки.

Отже, за аналізом літературних джерел, можна зробити наступні висновки. Не дивлячись на велику кількість публікацій та рекомендації різних професійних Асоціацій, не має єдиної думки щодо етіології ІЦН, відсутні уніфіковані підходи до її діагностики, профілактики та лікування, продовжуються дискусії щодо ефективності різних методів. Тому, оцінка ефективності різних підходів та розробка диференційованих комплексу діагностики, профілактики та лікування ІЦН є надзвичайно актуальним завданням сучасного акушерства і гінекології. При цьому підхід до лікування ІЦН повинен бути індивідуальним і обґрунтованим. Необхідно розробити чіткі клінічні протоколи та рекомендації діагностики, лікування і ведення пацієнток з ІЦН, що дозволить знизити частоту невиношування вагітності, передчасних пологів та поліпшити перинатальні наслідки, особливо у пацієнток з груп високого ризику.

## Розділ 2

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дисертаційна робота виконувалась на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом д.м.н., проф. Камінського А.В., клінічна база – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ») та у пологовому будинку клініки ISIDA.

Робоча гіпотеза дослідження: однією з причин звичного невиношування є істміко-цервікальна недостатність, очікується що удосконалення тактики ведення жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі та високим ризиком ІЦН на основі інноваційних підходів дозволить знизити частоту невиношування та покращити перинатальні наслідки.

Критерії включення пацієток в дослідження: ускладнення вагітності істміко-цервікальною недостатністю, яка коригувалась накладенням на шийку матки серкляжу.

Критерії невключення у дослідження: відмова пацієтки від участі в дослідженні, вагітні з відомою тяжкою екстрагенітальною або інфекційною патологією, вагітність після допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідна вагітність.

Критерії виключення пацієток з дослідження: виявлення при обстеженні раку шийки матки або передракових станів; відмова від продовження дослідження; не дотримання рекомендацій, неявка на контрольний візит.

Дослідження виконувалось з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України №

427.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, в яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.-9.2009 р.), Закону України № 3447-ІУ «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Клінічний протокол дослідження, форма інформованої згоди відповідає законодавству України, міжнародним етичним нормам і нормативним документам, а також схвалений комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Використані для обстеження жінок та новонароджених методи відповідають вимогам безпеки, достатньо інформативні для об'єктивної оцінки стану пацієнток і розв'язання поставлених завдань. Обстеження всіх пацієнтів проведено з використанням однакових методів та засобів, що виключає вплив можливої помилки на достовірність результатів.

Для досягнення мети дослідження і виконання відповідних завдань розроблено дизайн дослідження, що включає 4 етапи (рис. 2.1, 2.2). Кожен етап завершується узагальненням отриманої інформації, написанням розділів роботи, підготовкою наукових статей, виступів на наукових форумах для оприлюднення результатів роботи.

На I етапі для визначення частоти ІЦН, частоти застосування та ефективності методів її корекції, медико-соціальних характеристик та перинатальних особливостей пацієнток з ІЦН та виділення потенційних факторів ризику нами проведено ретроспективний аналіз 8728 історій пологів, які відбулись у КНП «КМЦРПМ» та у пологовому будинку ISIDA, за 2017-2018

166 історій жінок, вагітність яких була

Для виявлення факторів які можуть вплинути на несприятливий наслідок вагітності ми комплексно обстежили 80 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа (основна група). Контрольну групу склали 50 вагітних жінок без ІЦН.

### I етап - ретроспективний аналіз



**Завдання:** визначення частоти ПЦН, частоти та ефективності методів корекції ПЦН, медико-соціальних характеристик та перинатальних особливостей пацієнток з ПЦН, перебіг вагітності, пологів

**Методи:** статистичний аналіз

### II етап - проспективний аналіз



**Завдання:** визначити частоту і структуру невіношування при корекції ПЦН вагінальним серкляжем, встановити фактори ризику неефективності серкляжа

**Методи:** клінічні, сонографічні, кольпоцитологічні, гормональні, генетичні, статистичні

### III етап – побудова моделі прогнозування

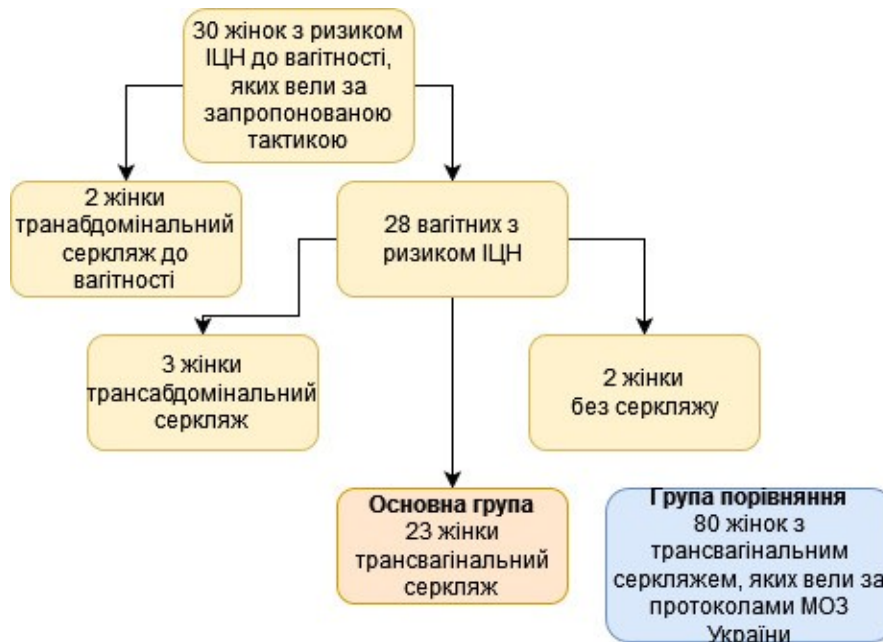


**Завдання:** побудувати модель прогнозування невіношування при корекції ПЦН вагінальним серкляжем

**Методи:** клінічні, сонографічні, кольпоцитологічні, гормональні, генетичні, статистичні

Рисунок 2.1 Схема дизайну дисертаційного дослідження (етапи I-III)

#### IV етап – розробка тактики лікування звичного невиношування вагітності



**Завдання:**  
розробити інноваційну тактику лікування звичного невиношування вагітності

**Методи:**  
клінічні, сонографічні, статистичні

Рисунок 2.2 Схеми дизайну дисертаційного дослідження (IV етап)

Визначали структуру невиношування (пізні викидні, ПП у різні терміни), структуру застосування профілактичного, лікувального та екстренного серкляжу, залежність невиношування від виду корекції серкляжем.

Простеживши проспективно в динаміці розвиток та результат вагітності у жінок основної групи для виконання поставленого завдання ми розбили її на 2 підгрупи: ІЦН1 – 34 (42,5 %) жінки з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи у 30 пацієнток) та ІЦН2 – 46 (57,5 %), у яких пологи були терміновими (після 37 тижнів).

У групах ІЦН1 та ІЦН2 вивчали медико-соціальні дані, акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез, перебіг теперішньої вагітності, пологів, стан плода і новонародженого.

Трансвагінальна цервікометрія проводилась за допомогою ультразвукового апарата «P20, SONOSCAPE MEDICAL CORP КНР» з використанням транс вагінального датчика 6,5 МГц, в більш пізні терміни конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехорежимі.

Для діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини (нДСТ) використовували модифіковану бальну шкалу нДСТ для пацієнток акушерського профілю, розроблену Кан Н.Е. і співавт. [25] на основі класифікацій Смольнової Т.Ю., Калмикової А.С. Кадуриної Т.И. (табл. 2.1), діагноз нДСТ виставляється при перевищенні суми більше 10 балів.

Таблиця 2.1

## Модифікована бальна оцінка нДСТ (за Кан Н.Е. і співавт.)

ОЗНАКИ	БАЛИ	ОЗНАКИ	БАЛИ
Астигматизм	1	Відшарування сітківки	6
Варикозне розширення вен матки	3	Плоскостопість	3
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	3	Пролапс мітрального клапана	1-6
Варикозне розширення судин малого тазу	3	Сколіоз	3-6
Гіпереластична шкіра	3	Тонке волосся	2
Дискінезія жовчовивідних шляхів	2	Хронічний гастродуоденіт	3
Карієс зубів	2	Хронічний езофагіт, коліт	3
Келоїдні рубці	2	Ювенільний остеохондроз	3
Ламке волосся	2	Ектопія шийки матки	1
Ламкі нігті	2	Дві і більше вагітності, що не розвиваються	2
Міопія різного ступеня тяжкості	2-6	Передчасні пологи в анамнезі	1
М'які нігті	2	Загроза переривання вагітності в анамнезі	1
М'які вуха	2	Токсикоз у цю вагітність	1
Порушення прикусу	2	Загроза переривання у I триместрі даної вагітності	1

Для оцінювання стану шийки матки проводили кольпоскопічне дослідження з використанням кольпоскопу «Scanner colposcope МК-200». Аналіз одержаних даних проводили згідно Номенклатури кольпоскопічних термінів щодо шийки матки, прийнятій у 2011 році на XIV-у Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) у Ріо-де-Жанейро. Проводилась загальна оцінка шийки матки за трьома основними пунктами, які не є взаємовиключними і в ніяких комбінаціях не об'єднуються у поняття «задовільна/незадовільна кольпоскопія»:

- 1) адекватна/неадекватна картина (з вказанням причини, наприклад оцінка цервікса затруднена внаслідок кровотечі, запалення, рубцевих змін);
- 2) стик багат шарового плоского епітелію та циліндричного епітелію: візуалізується повністю, частково, не візуалізується;
- 3) зона трансформації 1, 2, 3 типу.

При виявленні за даними цитологічного дослідження дисплазії шийки матки важкого ступеня (CINIII) або наявності кольпоскопічних ознак важкої дисплазії, аденокарциноми *in situ* (AIS) та при підозрі на інвазивний рак пацієнтка виключалась з дослідження і скеровувалась для подальшого обстеження і лікування до лікаря-онкогінеколога.

Дослідження рівня гормонів в сироватці крові проводили в динаміці I триместру вагітності 2 рази: у пізньому ембріональному періоді (7-8 тижнів вагітності) та ранньому фетальному періоді (9-12 тижнів) Вміст прогестерону, естрадіолу та кортизолу, визначали імуногістохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA, плацентарного лактогену – методом імуноферментного аналізу. Розраховували відношення прогестерон/естроген (П/Е).

Гормональні кольпоцитологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Мазкі брали у 4-12 тижнів вагітності з верхньобічних склепінь піхви близько до шийки матки, переносили на

предметне скло легкими мазками, фіксували у суміші Нікіфорова, після чого фарбували поліхромним методом за Папаніколау в модифікації А.В.Руденко. При вагітності у жінок розрізняють сприятливі та несприятливі типи мазків. Враховували індекси: індекс дозрівання (ІД), каріопікнотичний індекс (КІ), еозинофільний індекс (ЕІ). Кількісний аналіз співвідношення клітин і їх морфологічна характеристика є основою гормональної цитодіагностики. Описують дегенеративні зміни епітеліальних клітин (цитоліз, аутоліз), кількість лейкоцитів, еритроцитів, паличок Дедерлейна, мікроорганізмів і слизу.

Генетичні та епігенетичні дослідження здійснювали у Державному закладі "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України" (директор к.мед.н. Россоха З.І.). Геномну ДНК для проведення молекулярно-генетичного аналізу варіантів генів PGR (Alu інсерція), ESR1 (A351G, rs 9340799) виділяли із периферичної крові пацієток за допомогою комерційного комплекту Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США). Варіанти гену PGR визначали із застосуванням алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції, а для визначення варіантів гена ESR1 проводили полімеразну ланцюгову реакцію із подальшим рестрикційним аналізом за протоколами опублікованими раніше [Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A 2021]. Продукти ампліфікації та рестрикційного аналізу візуалізували в агарозному гелі. В якості контролю використовували результати розподілу генотипів у клінічно здорових жінок зі збереженою репродуктивною функцією та відсутньою патологією органів жіночої репродуктивної системи отримані у попередніх дослідженнях [Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A 2021, Paliychuk, O. V., Polishchuk, L. Z., 2018].

Досліджували вплив гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена  $\alpha$  (*ESR1*) на перебіг вагітності і стан плодів у жінок з ПЦН. Епігенетичне дослідження проводили в 4 етапи:

- 1) виділення ДНК;
- 2) бісульфідна конверсія ДНК;



- 3) локус-специфічна ампліфікація з специфічними праймерами;
- 4) електрофоретичний розподіл продуктів ампліфікації.

На III етапі дисертаційного дослідження на основі отриманих даних II етапу проводилась розробка моделі та алгоритму прогнозування неефективності вагінального серкляжу при ІЦН.

Для побудови алгоритму прогнозування обрано Байєсівський підхід (неоднорідна послідовна процедура А.Вальда в модифікації Е. В. Гублера, А. А. Генкина). Розрахунки проводились на двох навчаючих вибірках:

- група ІЦН1 – 34 пацієнтки з неефективним лікуванням ІЦН (викидень або передчасні пологи) та
- група ІЦН2 – 46 пацієнток з ефективним лікуванням ІЦН (сприятливе закінчення вагітності, пологи в термін).

За результатами проведених комплексних досліджень розраховані частоти показників та відношення шансів (ВШ) і виділено 22 фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН. Для оцінки внеску кожного фактору розраховували інформативність (І) кожного за формулою дивергенцій Кульбака. 12 показників, що отримали оцінку інформативності 80 і вище, відібрано для побудови прогностичної моделі.

Відповідно до обраного для побудови алгоритму прогнозування Байєсівського підходу для вибраних факторів ризику розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) і сформована диференціально-прогностична таблиця (ДПТ), у якій показники, що задіяні в алгоритмі прогнозування, розташовані за зниженням інформативності. Кожен фактор отримує два ПК: зі знаком «плюс», що свідчить про збільшення ризику за наявності цього фактору, та негативний, який відповідає меншому ризику при відсутності даного фактору, у конкретної пацієнтки, для якої виконується прогнозування. Крім ПК при роботі алгоритму прогнозування використовуються 2 прогностичних пороги, які були обрані нами як  $a_1 = +10$  та  $a_2 = -10$ .

Алгоритм прогнозування застосовується наступним чином. Показники з ДПТ розглядаються за порядком і розраховується сума відповідних ПК (при

наявності фактора ризику сума зменшується, при його відсутності збільшується). Якщо сума ПК досягає прогностичного порога  $a_1$  розрахунки припиняються і результат прогнозування «високий ризик несприятливих наслідків вагітності», якщо сума досягає від'ємного порога  $a_2$  – результат «низький ризик несприятливих наслідків вагітності». У випадку, коли розглянуті всі показники, а прогностичні пороги так і не досягнуті, результат вважається невизначеним.

Для перевірки точності роботи створеного алгоритму провели його тестування на 30 вагітних з ІЦН, розраховували точність, чутливість і специфічність прогностичної моделі.

Розроблено наступну тактику лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю.

Преконцептуальне встановлення серкляжу лапароскопічним доступом рекомендується, як лікування першої лінії пацієнткам, у яких накладення вагінального шва неможливе або технічно важко виконати (операція на шийці матки або її деформації). Як варіант вибору пропонується жінкам після невдалого або неефективного накладення вагінального шва при попередній вагітності.

Жінкам з серкляжом при попередній вагітності та з анамнезом, обтяженим невиношуванням вагітності - спонтанним перериванням вагітності у II триместрі або ранніми передчасними пологами на тлі ІЦН, проводиться прогнозування ефективності вагінального серкляжу і в разі негативного висновку прогнозу також рекомендується трансабдомінальне розміщення шва до зачаття. При відмові жінки від трансабдомінального серкляжу до зачаття, їй рекомендується при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про встановлення трансабдомінального або трансвагінального серкляжу на ранніх термінах вагітності.

Всі жінки на преконцепційному етапі обстежуються на наявність інфекцій сечостатевої сфери і при виявленні захворювань у стані

загострення, проводилось відповідне лікування. Також надаються рекомендації по відмові від шкідливих звичок, запобіганню стресів, здоровому способу життя.

При настанні вагітності у жінки з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН в анамнезі пропонується наступна тактика.

Якщо при попередній вагітності встановлювався вагінальний серкляж, проводиться прогнозування ефективності накладення вагінального серкляжа при цій вагітності, у разі негативного прогнозу – пропонується операція трансабдомінального серкляжу, при відмові трансвагінальний серкляж у 12-14 тижнів вагітності.

За показаннями прогестеронотерапія (мікронізований прогестерон вагінально 200 мг до 36 тижнів вагітності). Вагітним, які мають в анамнезі 2 і більше випадків невиношування на тлі ІЦН також проводиться прогнозування і пропонується трансабдомінальний або вагінальний серкляж. Якщо в анамнезі – один випадок невиношування вагітності – здійснюється сонографічне вимірювання довжини шийки матки: при виявленні ДШМ менше 25 мм або розширенні вічка при фізикальному обстеженні більше 10 мм – трансвагінальний серкляж.

Ключовий критерій принципової можливості накладання швів на ШМ – відсутність ознак хоріоамніоніту.

При цьому необхідно виключити:

- регулярну пологову діяльність;
- ПРПО;
- активацію хронічних вірусних інфекцій;
- дисбіотичні та інфекційні зміни в статевих шляхах.

Перевірити відсутність:

- субфебрилітету (температура тіла менше 37,5 ° C);
- болючості матки та ознак внутрішньоматкової інфекції;
- страждання плода.

Отримати інформовану згоду жінки.

Методика застосування наступна. Серкляж виконують зазвичай у 12-14 тижнів, в окремих випадках - до 24 тижнів вагітності. Усі операції у термінах понад 22 тижні повинні бути проведені в установах III рівня. Застосовується внутрішньовенна анестезія, але у кожній ситуації вид аналгезії слід вибирати індивідуально. Серкляж повинен бути вилучений у 37 тижнів. На початку пологової діяльності серкляж потрібно видалити якомога раніше. При передчасних пологах та відсутності реакції на токоліз та/або підозру на запальні ускладнення показано негайне видалення серкляжу. У разі ПРПО при відсутності клінічних ознак хоріоамніоніту можливе відкладене видалення шва на період проведення курсу профілактики РДС (48 год) у терміні до 34 тижнів.

При діагностуванні ЩН після 26 тижнів вагітності можливе встановлення акушерського песарію (поки що немає достатньої доказової бази).

Етапи трансабдомінального накладення серкляжу до та під час вагітності. Лапароскопія проводиться за звичайною методикою під ендотрахеальним наркозом. Вводиться оптика через 10-мм троакар, використовуючи трансумбілікальний розріз. Три робочі 5-мм троакари встановлюються у надлобковій ділянці та у нижньому квадранті латерально з кожної сторони. Інтраабдомінальний тиск на рівні 12 мм рт. ст. Міхурово-маткова складка розтинається в поперечному напрямку, сечовий міхур відсепаровують донизу до візуалізації перешийка. Формується таким чином невелика ділянка у передньоматковому просторі, де пізніше буде розташований сам вузол серкляжу.

Використовується мерсиленова стрічка (довжина 40 см, ширина 5 мм, з фіксованими на обох кінцях стрічки колючими голками) Цей матеріал має необхідну еластичність, апірогенність і біологічну інертність до тканин організму.

Мерсиленова стрічка накладається вище кардинальних і крижово-маткових зв'язок шляхом проколювання листків широкої зв'язки матки

парацервікально, на рівні внутрішнього вічка, медіальніше а. uterinae. Вкол відбувається у напрямку ззаду (з Дугласового простору) і допереду. Після цього голки відрізаються та видаляються з черевної порожнини, кінці стрічки зв'язують між собою формуючи інтракорпоральний вузол у передньоматковому просторі.

Цілісність міхурово-маткової складки над серкляжем відновлюється шляхом її ушивання розсмоктуючою лігатурою (наприклад, 2-0 монокрил). Контроль гемостазу. Десуфляція і видалення троакарів з черевної порожнини під візуальним контролем. Накладання асептичних пов'язок на троакарні рани на передній черевній стінці.

Тривалість операції у середньому біля 30-40 хвилин. Крововтрата - мінімальна, близько 20 мл. Загальна анестезія до 1 години. Перебування у стаціонарі - 1 доба. Антибіотикопрофілактика зазвичай рутинно не проводиться. УЗД інтраопераційно - контроль серцебиття ембріона (якщо операція проводиться під час вагітності у I триместрі).

Для перевірки ефективності запропонованої тактики лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю, на етапі прекоцепційного консультування у жіночій консультації відібрано 30 пацієнок з анамнезом невиношування внаслідок ІЦН (27 пацієнок) або після операцій на матці – 3 жінки після трахелектомії. Жінкам після трахелектомії та двом пацієнткам з неефективним вагінальним серкляжем в попередніх вагітностях відразу було запропоновано трансабдомінальне накладення серкляжу до вагітності. За згодою операція лапароскопічним доступом проведена двом пацієнткам з анамнезом неефективного серкляжу, на момент закінчення дисертаційного дослідження вагітність у цих жінок ще не настала. У решти 25 жінок проведено прогнозування неефективності вагінального серкляжу, результат «високий ризик неефективності вагінального серкляжу» отримано у 7 жінок, яким теж було запропоновано прекоцепційний трансабдомінальний серкляж, на проведення якого не отримано згоди. Отже, 28 пацієнткам надано звичайні рекомендації по

підготовці до вагітності та наголошено на необхідності при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про профілактичне встановлення серкляжу трансабдомінальним або трансвагінальним доступом.

У всіх 28 пацієнток групи дослідження проведено спостереження від настання вагітності до її завершення.

Три пацієнтки зі станом після трахелектомії для накладення шва на шийку матки були прооперовані трансабдомінально лапароскопічним доступом у 6-9 тижнів вагітності.

Середня тривалість операції склала 35 хвилин. Усі пацієнтки мали мінімальну крововтрату ( $\leq 60$  мл), і жодна з них не потребувала інтраопераційного або післяопераційного переливання крові. Змін загального гомеостазу не відмічено (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічні показники). Післяопераційний термін перебування в лікарні становив 1 – 2 доби. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не відзначено. Жодного випадку переведення на лапаротомію не було.

У 8 вагітних жінок з невиношуванням в анамнезі при попередній вагітності накладався серкляж, а 11 - мали 2 і більше випадків невиношування в анамнезі на тлі ІЦН. Для цих 19 жінок проведено прогнозування, за яким 10 отримали результат «високий ризик неефективності трансвагінального серкляжу», на підставі чого їм запропоновано трансабдомінальний серкляж, від якого вони відмовились, тому у 14-16 тижнів їм накладено профілактичний трансвагінальний серкляж. 6 жінок з одним випадком невиношування в анамнезі підлягали моніторингу ДШМ у 16-24 тижні вагітності, в результаті якого у 3 з них виявлено укорочення ДШМ менше 25 мм, а у 1 – розширення вічка при фізикальному обстеженні – цим 4 жінкам накладено лікувальний вагінальний серкляж. Ще у 2 жінок до терміну пологів не спостерігалось ознак ІЦН, пологи у них були терміновими.

За показами вагітним призначали прогестеронотерапію (мікронізований прогестерон вагінально 200 мг на добу) до 36 тижнів вагітності.

Для оцінки ефективності розробленої тактики порівнювали перебіг та наслідки вагітності у 23 пацієток з трансвагінальним серкляжом, лікування невиношування яких здійснювалось згідно розробленої тактики (основна група), з групою жінок (80 пацієток), яких спостерігали проспективно і ведення ІЦН у яких здійснювалось згідно діючих протоколів МОЗ (група порівняння).

Всі отримані дані оброблені статистичними методами, прийнятими в біології і медицині. Кількісні показники описували за допомогою середнього та стандартного відхилення ( $M \pm m$ ), а категоріальні змінні представлені, як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках –  $n$  (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками здійснювали для кількісних показників за допомогою критерія Стьюдента, для категоріальних - за допомогою точного критерію Фішера. Проводили розрахунок відношення шансів (ВШ) та 95-відсоткового довірчого інтервалу (ДІ) з оцінкою достовірності. При проведенні статистичного аналізу оцінювали рівень значущості ( $p$ ), критичним прийняли рівень 0,05.

## Розділ 3

**ОСОБЛИВОСТІ АНАМНЕЗУ, ПЕРЕБІГУ І НАСЛІДКІВ ВАГІТНОСТІ  
ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ  
(РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)**

ІЦН лишається однією з провідних причин невиношування вагітності та передчасних пологів, які обумовлюють високий рівень перинатальних втрат, захворюваність та інвалідність народжених дітей, несуть загрозу для психічного і соматичного здоров'я жінки. При постійному інтересі, як акушерської науки так і клінічної практики до цієї проблеми, і досі продовжуються суперечки навколо визначення і відповідно діагностики даного стану, можливостей прогнозування передчасних пологів, ефективності і доцільності різних коригуючих методик.

Для визначення частоти ІЦН, питомої ваги серед іншої патології вагітності, особливостей анамнезу, перебігу вагітності, пологів, стану новонародженого та виділення потенційних факторів ризику нами проведено ретроспективний аналіз історій пологів, які відбулись на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» та у пологовому будинку ISIDA, за 2015-2019 рр.

Проаналізовано 8728 історій пологів, серед яких виявлено 166 історій жінок, вагітність яких була ускладнена ІЦН, тобто частота ІЦН склала 1,9 %.

Діагноз ІЦН виставлявся згідно наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. на підставі даних анамнезу, клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

За даними, що представлено в табл. 3.1, можна зробити висновок, що частота ІЦН за останні 5 років не знижувалась, навіть прослідковується незначна тенденція до зростання від 1,6 % у 2015 – 2016 рр. до 2,0 – 2,2 % у наступні 3 роки, що ще раз ілюструє актуальність обраної теми дослідження.



Таблиця 3.1

## Частота ІЦН по роках (2015-2019 рр.)

Рік	Кількість проведених пологів	ІЦН	
		абс.ч.	%
2015	1795	29	1,6
2016	1857	30	1,6
2017	1750	38	2,2
2018	1687	34	2,0
2019	1639	35	2,1

Для подальшого клініко-статистичного аналізу сформовано наступні групи обстежених: основну групу склали 166 вагітних з ІЦН, до контрольної групи відібрали 55 жінок без ІЦН та іншої тяжкої акушерсько-гінекологічної та соматичної патології.

Проведений аналіз розподілу вагітних за віком (рис. 3.1) виявив певні відмінності по групах обстежених: у основній групі достовірно меншим був відсоток жінок молодшого віку за віковими інтервалами менше 25 років – майже у 3 рази, 25-29 років – більш ніж у 1,5 рази, тоді як майже 40 % (38,0 %) пацієток з ІЦН склали жінки від 30 до 35 років (проти 23,6 % у контролі,  $p < 0,05$ ), у віці 35 і більше років було 45 (27,1 %) вагітних основної групи проти 6 (10,9 %) у групі контролю ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі не було жінок віком за 40 років, тоді як у основній – кожна десята. Частково таку різницю у віці можна пояснити, з одного боку, тим що діагноз ІЦН виставляється, зокрема, за анамнестичними даними про попередні вагітності, з іншого, можливістю накопичення з віком різноманітних порушень в організмі, що можуть впливати на еластичність шийки матки.

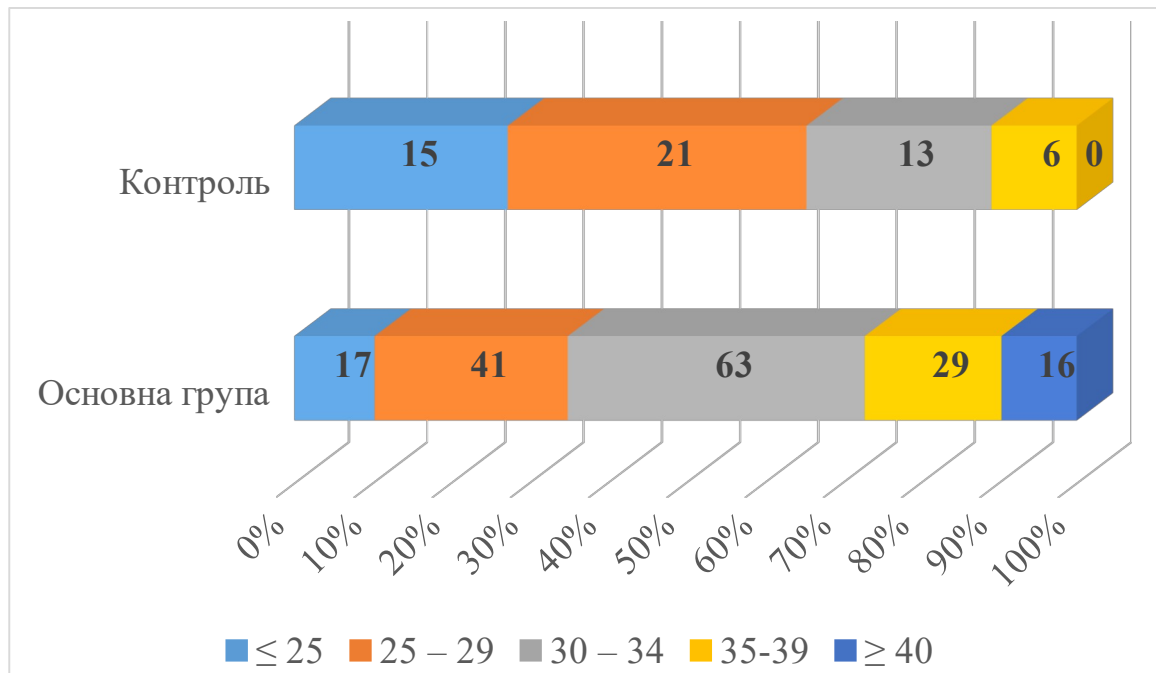


Рисунок 3.1. Розподіл вагітних з ІЦН за віком

За даними з історій пологів встановлено наступний розподіл за соціальним становищем: в обох групах найбільшу частку (майже половина обстежених) склали службовці, третину – домогосподарки, найменша частка (біля 20 %) припала на представниць робітничих професій (табл. 3.2). Досліджувані групи, за нашими даними, не розрізнялись за соціальним становищем ( $p > 0,05$ ). На неблагополучне соціальне становище може вказувати незареєстрований шлюб, частота якого у основній групі у 2 рази перевищувала показник контролю (16,3 % проти 7,3 %,  $p < 0,05$ ), цей факт є додатковим стресогенним фактором для жінки.

Нами виявлено високий рівень соматичної захворюваності у жінок з ІЦН (табл. 3.3): лише у третини (33,7 %) пацієнок не було виявлено захворювань, тоді як 67,3 % жінок контрольної групи вважались соматично здоровими. При цьому у структурі захворюваності переважали ендокринна патологія (30,7 % проти 7,3 % в контролі,  $p < 0,05$ ), серед якої виділявся метаболічний синдром/ожиріння у кожній п'ятій жінки (19,9 % проти 5,5 % у

контролі,  $p < 0,05$ ) та хвороби сечовидільної системи (27,7 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

## Медико-соціальний статус жінок з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Соціальне становище:				
• робочі професії	33	19,9	13	23,6
• службовці	78	47,0	26	47,3
• домогосподарка	55	33,1	15	27,3
Незареєстрований шлюб	27	16,3*	4	7,3

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Високою була і частота судинних розладів: патології серцево-судинної системи (21,1 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ) та синдрому вегетативної дисфункції (25,9 % проти 7,3 %,  $p < 0,05$ ). Достовірно вищою відносно контрольної групи виявилась також частота гепатобіліарної патології (15,1 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ), хвороб ШКТ (19,3 проти 7,3 %,  $p < 0,05$ ), алергічних проявів (16,9 % проти 5,5 %). Звертає на себе увагу той факт, що майже у третини пацієток основної групи (28,9 % проти 7,3 % жінок групи контролю,  $p < 0,05$ ) спостерігалось поєднання двох і більше соматичних хвороб, що з урахуванням представленого спектру патології може вказувати на наявність недиференційованої дисфункції сполучної тканини у частини жінок з ІЦН, що буде проаналізовано нами більш детально при комплексному обстеженні пацієток.

Таблиця 3.3

## Соматична захворюваність вагітних з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Хвороб не виявлено	56	33,7*	37	67,3
Захворювання серцево-судинної системи				
СВД	35	21,1*	3	5,5
СВД	43	25,9*	4	7,3
Анемія	45	27,1	11	20,0
Ендокринна патологія:	51	30,7*	4	7,3
- захворювання щитоподібної залози	28	16,9*	2	3,6
- цукровий діабет	8	4,8	-	-
- метаболічний синдром/ожиріння	33	19,9*	3	5,5
Хвороби сечовидільної системи	46	27,7*	3	5,5
Гепатобіліарна патологія	25	15,1*	3	5,5
Патологія ШКТ	32	19,3*	4	7,3
Алергія	28	16,9*	3	5,5
Поєднані хвороби	48	28,9*	4	7,3

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

На сьогоднішній день загальновізнана важлива роль інфекцій у виникненні ІЦН, тому ми проаналізували інфекційну захворюваність в анамнезі жінок досліджуваних груп (табл. 3.4), яка виявилась суттєво вищою у основній групі вагітних. У два рази вища частка жінок, що страждають на часті ГРВІ (36,1 % проти 18,2 % в контролі,  $p < 0,05$ ), у три рази більше жінок відмітили гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів такі, як

пневмонія, ангіна, бронхіт (22,9 % проти 7,3 % відповідно,  $p<0,05$ ). Кожна четверта жінка з ІЦН мала в анамнезі інфекційну патологію сечовидільної сфери (25,9 проти 7,3 %,  $p<0,05$ ). У 27,7 % жінок основної групи (проти 12,7 % в контролі,  $p<0,05$ ) було поєднання кількох інфекційних патологій.

Таблиця 3.4

## Інфекційна захворюваність в анамнезі жінок з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дитячі інфекції	78	47,0	19	34,5
Часті ГРВІ	60	36,1*	10	18,2
Гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів (пневмонія, ангіна, бронхіт)	38	22,9*	4	7,3
Інфекційні захворювання сечовидільної системи	43	25,9*	4	7,3
Поєднання інфекційних захворювань	46	27,7*	7	12,7

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p<0,05$ )

У половини пацієток основної групи (53,0 %) відмічено обтяжений гінекологічний анамнез (табл. 3.5), тоді як у контрольній групі частка таких жінок була значно меншою – лише 14,5 % ( $p<0,05$ ). Звертає на себе увагу у 10 разів вища щодо показника контрольної групи частота цервікальної ектопії (33,7 проти 3,6 %,  $p<0,05$ ), хірургічне лікування якої більшість дослідників вважає визнаним фактором ризику ІЦН. Також суттєво вища частота хронічних інфекційних захворювань статеві сфери жінки (ендометрит/ сальпінгофорит): 16,3 % проти 1,8 % у жінок контрольної

групи ( $p < 0,05$ ), та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ): 13,9 % проти 3,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Лише у жінок основної групи відмічались синехії порожнини матки (6,6 %) та вроджені вади розвитку статевих органів (3,0 %). Поєднання кілької патологій репродуктивних органів спостерігалось у 18,1 % жінок основної групи, що у 10 разів перевищує такий показник у контрольній групі (1,8 %,  $p < 0,05$ )

Таблиця 3.5

## Гінекологічний анамнез пацієток з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Не обтяжений	78	47,0*	47	85,5
Цервікальна ектопія	56	33,7*	2	3,6
Хронічний ендометрит/сальпінгоофорит	27	16,3*	1	1,8
Порушення менструального циклу	28	16,9	5	9,1
СПКЯ	23	13,9*	2	3,6
Синехії	10	6,0	-	-
Вроджені вади розвитку статевих органів	5	3,0	-	-
Поєднання кількох патологій	30	18,1*	1	1,8

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Велика частка жінок основної групи перенесла гінекологічні оперативні втручання, зокрема на шийці матки, що може бути тригером для розвитку ІЦН (табл. 3.6). Так, кожна четверта жінка відмітила проведення ексцизії (конізації) шийки матки (25,9 % проти 3,6 % жінок з фізіологічно протікаючою вагітністю,  $p < 0,05$ ). Більш ніж у 40 % (42,8 % проти 7,3 % в

контролі,  $p < 0,05$ ) проводились внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу, причому у 59,2 % з них двічі і більше разів. Кожна 10-та пацієнтка основної групи перенесла оперативні втручання на придатках, що може вказувати на наявні у них гормональні порушення.

Таблиця 3.6

## Гінекологічні оперативні втручання у пацієнток з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ексцизія (конізація) шийки матки	43	25,9*	2	3,6
внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу	71	42,8*	4	7,3
серед них 2 більше операції на придатках %	42	25,3*	1	1,8
	18	10,8*	1	1,8

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Аналіз паритету обстежених жінок показав (табл. 3.7), що перші пологи були у половини жінок основної групи (51,8 %), що виявилось достовірно нижчим за показник жінок контрольної групи (70,9 %). Дана вагітність була першою у чверті жінок основної групи (24,1 %) проти 65,5 % жінок групи контролю ( $p < 0,05$ ). Безпліддя в анамнезі відмітили 10,5 % та 5,5 % жінок основної та контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Самовільні викидні та медичні аборти відмічали 27,7 % та 33,7 % жінок основної групи проти 1,8 % та 3,6 % - контрольної групи ( $p < 0,05$  в обох випадках), при цьому звичне невиношування діагностовано у 15,7 % пацієнток з ІЦН, у контрольній групі пацієнтки заперечували повторні випадки втрат вагітності. У 18,1 % акушерський анамнез обтяжений завмерлою вагітністю (проти 1,8 % в

контролі,  $p < 0,05$ ). У кожної четвертої пацієнтки в анамнезі були передчасні пологи (25,9 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ), а кожна 10-та перенесла травми шийки матки (у групі контролю таких випадків не було).

Таблиця 3.7

## Акушерський анамнез вагітних з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Перша вагітність	40	24,1*	36	65,5
Перші пологи	86	51,8*	39	70,9
Безпліддя	18	10,8	3	5,5
Самовільні викидні	46	27,7*	1	1,8
Звичне невиношування	26	15,7	-	-
Медичні аборти	56	33,7*	2	3,6
Завмерла вагітність	30	18,1*	1	1,8
Передчасні пологи	43	25,9*	3	5,5
Кесарів розтин	28	16,9*	2	3,6
Травми шийки матки	18	10,8	-	-

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Діагноз ІЦН виставлявся за відповідними клінічними протоколами МОЗ України: оцінювалась довжина шийки матки, розкриття вічка, акушерський анамнез. Застосовувались наступні методи корекції ІЦН (рис. 3.2): хірургічний – цервікальний серкляж у 70 (42,2 %) пацієнток, механічний – встановлення акушерського песарію у 51 (30,7 %) жінок, комбінований – цервікальний серкляж та акушерський песарій – у 20 (12,0 %) та консервативний – вичікувальна тактика з рекомендаціями по обмеженню фізичної активності та застосування прогестерону – у 25 (15,1 %) вагітних.



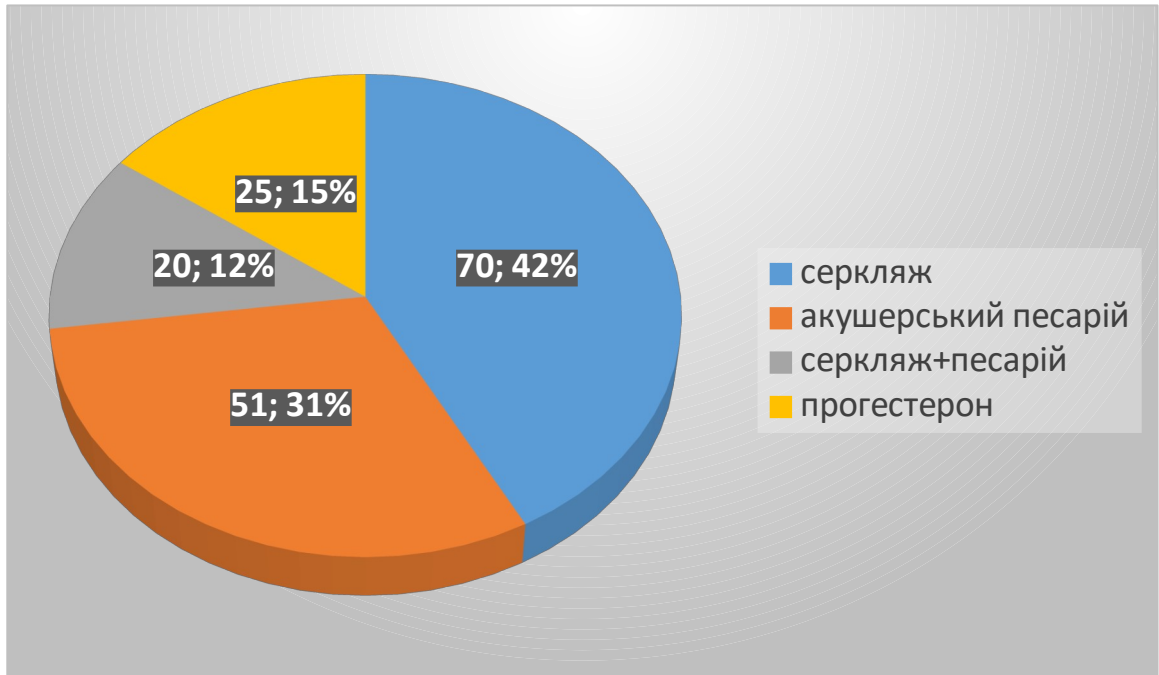


Рисунок 3.2. Використання методів корекції ІЦН за даними ретроспективного аналізу

За нашими даними, теперішня вагітність, обтяжена ІЦН, протікала з високою частотою і інших ускладнень вагітності (табл. 3.8). Найчастіше відмічена загроза передчасних пологів, ознаки якої були у половини вагітних основної групи (51,2 % проти 5,5 % у вагітних контрольної групи,  $p < 0,05$ ). На другому місці за частотою опинились загострення інфекції сечо-статевої сфери (41,0 % проти 9,1 % відповідно,  $p < 0,05$ ) та загроза передчасних пологів (38,0 % проти 1,8 %,  $p < 0,05$ ). Висока також частота плацентарної дисфункції (30,7 % проти 3,7 % в контролі,  $p < 0,05$ ). Достовірно вищими відносно жінок контрольної групи були також показники частоти гестаційного діабету (13,9 %), затримки росту плода (12,0 %) та преєклампсії (7,3 %).

Таблиця 3.8

## Перебіг теперішньої вагітності пацієнок з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза переривання	85	51,2*	3	5,5
Загроза передчасних пологів	63	38,0*	1	1,8
Плацентарна дисфункція	51	30,7*	4	7,3
Прееклампсія	12	7,2*	1	1,8
Гестаційний діабет	23	13,9*	1	1,8
Гестаційна анемія	30	18,1	7	12,7
ЗРП	20	12,0*	1	1,8
Дистрес плода	27	16,3	6	10,9
Загострення інфекції сечо-статевої сфери	68	41,0*	5	9,1

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Як видно з даних таблиці 3.9 перебіг пологів після ІЦН також характеризувався високою частотою ускладнень, найчастішими з яких були передчасні пологи (38,0 % в основній групі проти 7,3 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ) та передчасний розрив плодових оболонок (31,9 % проти 1,8 % відповідно,  $p < 0,05$ ), що характерно для досліджуваної патології вагітності.

Серед інших значимих ускладнень пологів відмічаються дистрес плода в пологах (22,3 %), розродження шляхом кесаревого розтину (19,3 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ) та аномалії пологової діяльності (13,3 %).

Залежність невиношування при ІЦН від застосованого методу корекції представлена на рис. 3.3.

Таблиця 3.9

## Перебіг теперішніх пологів пацієнток з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Передчасні пологи	63	38,0*	4	7,3
ПРПО	53	31,9*	1	1,8
Дистрес плода	37	22,3*	4	7,3
Аномалії пологової діяльності	22	13,3*	2	3,6
Кесарів розтин	32	19,3*	3	5,5
Надмірна кровотеча	13	7,8	2	3,6

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Найбільш ефективною відносно запобігання невиношуванню виявилась активна тактика з накладенням серкляжу на шийку матки – частота передчасних пологів склала 31,4 %, що достовірно нижче відносно найменш ефективного лікування – прогестеронотерапії (52,0 %,  $p < 0,05$ ).

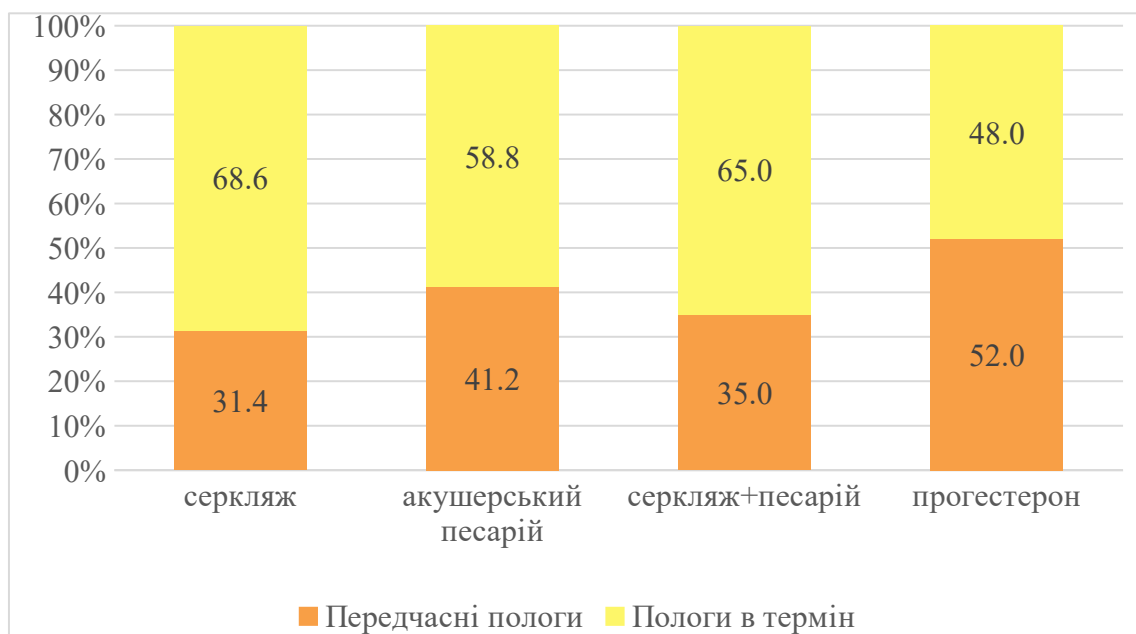


Рисунок 3.3 – Частота передчасних пологів залежно від методу корекції ІЦН

Ефективність щодо запобігання передчасним пологам використання акушерського песарію та серкляжу разом з песарієм (частота передчасних пологів 41,2 % та 35,0 %) значимо не відрізнялась від інших методик.

Усі жінки досліджуваних груп народили живих дітей, одна дитина у жінки основної групи померла в ранньому неонатальному періоді внаслідок внутрішньоутробного інфікування (ВУІ), пневмонії.

На відміну від дітей жінок контрольної групи, переважна більшість (92,7 %) яких народились в задовільному стані (табл. 3.10), третина новонароджених в основній групі мала ознаки асфіксії різної тяжкості (30,9 % проти 7,3 % в контролі,  $p < 0,05$ ), з них стан 15 (9,1 %) дітей оцінювався як асфіксія тяжкого ступеня, тоді як у контрольній групі жодного такого випадку не відмічено. 63 (38,2 %) дитини в основній групі були недоношеними, 69 (41,8 %) – незрілими, що ускладнює період неонатальної адаптації.

Таблиця 3.10

## Стан новонароджених пацієток з ІЦН

Ознака	Основна група, n= 166		Контрольна група, n= 55	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Асфіксія	51	30,9*	4	7,3
зокрема тяжкого ступеня	15	9,1	-	-
Недоношеність	63	38,2*	4	7,3
Незрілість	69	41,8*	6	10,9
ВУІ	23	13,9*	1	1,8

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Звертає на себе увагу досить висока частота ВУІ в основній групі (13,9 % проти 1,8 % в контролі,  $p < 0,05$ ), що є результатом вищевідміченого зростання випадків загострення інфекційної патології у вагітних цієї групи.

Отже, в результаті проведеного ретроспективного аналізу встановлена частота істміко-цервікальної недостатності, яка в середньому за 5 років склала 1,9 %. Прослідковується незначна тенденція до зростання показника від 1,6 % у 2015 – 2016 рр. до 2,0 – 2,2 % у наступні 3 роки.

Виявлені певні особливості анамнезу, перебігу вагітності та пологів, стану новонароджених у жінок з ІЦН. Достовірно меншим був відсоток жінок молодшого віку, а у віці 35 і більше років було 27,1 % вагітних проти 10,9 % у групі контролю. На неблагополучне соціальне становище може вказувати незареєстрований шлюб (16,3 %).

Лише у третина (33,7 %) жінок з ІЦН вважались соматично здоровими. У структурі захворюваності переважали ендокринна патологія (30,7 %), серед якої виділявся метаболічний синдром/ожиріння (19,9 %), та хвороби сечовидільної системи (27,7 %). Високою була і частота патології серцево-судинної системи (21,1 %) та синдрому вегетативної дисфункції (25,9 %), гепатобіліарної патології (15,1 %), хвороб ШКТ (19,3), алергічних проявів (16,9 %). У третини пацієток (28,9 %) спостерігалось поєднання двох і більше соматичних хвороб. Встановлена суттєво вища інфекційна захворюваність: часті ГРВІ (36,1 %), гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів (22,9 %). Кожна четверта жінка мала в анамнезі інфекційну патологію сечовидільної сфери (25,9). У 27,7 % пацієток було поєднання кількох інфекційних патологій.

У половини пацієток з ІЦН (53,0 %) обтяжений гінекологічний анамнез: цервікальна ектопія (33,7 %), хронічні інфекційні захворювання статевої сфери (16,3 %) та СПКЯ: (13,9 %). Відмічались синехії порожнини матки (6,6 %) та вроджені вади розвитку статевих органів (3,0 %). Поєднання кількох гінекологічних патологій спостерігалось у 18,1 % жінок.

Кожна четверта жінка відмітила проведення ексцизії шийки матки (25,9 %), у 42,8 % проводились внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу, причому у 59,2 % з них два і більше разів.

За акушерським анамнезом самовільні викидні та медичні аборти відмічено у 27,7 % та 33,7 % жінок, у 18,1 % - завмерла вагітність, при цьому звичне невиношування діагностовано у 15,7 % пацієнток. У кожній четвертій пацієнтки в анамнезі були передчасні пологи (25,9 %), а кожна 10-та перенесла травми шийки матки.

Застосовувались наступні методи корекції ІЦН: цервікальний серкляж у 42,2 % випадків, встановлення акушерського песарію у 30,7 %, цервікальний серкляж та акушерський песарій – у 12,0 %, рекомендації по обмеженню фізичної активності та застосування прогестерону – у 15,1 %.

При теперішній вагітності, обтяженій ІЦН, найчастіше відмічена загроза переривання (51,2 %), загострення інфекції сечо-статевої сфери (41,0 %) та загроза передчасних пологів (38,0 %). Висока частота плацентарної дисфункції (30,7 %), гестаційного діабету (13,9 %), затримки росту плода (12,0 %) та преєклампсії (7,3 %). Передчасні пологи відбулись у 38,0 % випадків, у 31,9 % - передчасний розрив плодових оболонок. Серед інших значимих ускладнень пологів відмічаються дистрес плода (22,3 %), розродження шляхом кесаревого розтину (19,3 %) та аномалії пологової діяльності (13,3 %).

Найбільш ефективною відносно запобігання невиношуванню виявилась тактика з накладенням серкляжу на шийку матки – частота передчасних пологів склала 31,4 %, що достовірно нижче відносно найменш ефективного лікування – прогестеронотерапії (52,0 %).

Одна дитина у жінки основної групи померла в ранньому неонатальному періоді внаслідок ВУІ. Третина новонароджених мала ознаки асфіксії різної тяжкості (30,9 %), стан 9,1 % дітей оцінювався як асфіксія тяжкого ступеня. 38,2 % дітей були недоношеними, 41,8 % – незрілими. Звертає на себе увагу досить висока частота ВУІ (13,9 %).

## Розділ 4

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ З ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І НЕСПРИЯТЛИВИМ ЗАВЕРШЕННЯМ ВАГІТНОСТІ**

Дисфункція шийки матки є однією з основних причин звичного невиношування та передчасних пологів, які обумовлюють широке коло медико-соціальних проблем (психологічні травми, захворюваність та інвалідність дітей, ризик безпліддя та інше).

ПП є причиною 75% всіх випадків смерті новонароджених. <sup>[1]</sup> Недоношеність може обумовити незрілість дихання, внутрішньочерепні крововиливи та інфекції, і ці стани можуть призвести до ряду довгострокових ускладнень, таких як інтелектуальні порушення, церебральний параліч, хронічна хвороба легенів, глухота та сліпота. Частота та тяжкість несприятливих наслідків передчасно народжених дітей зростають із зменшенням терміну вагітності при народженні, залишається суттєвою проблемою в клінічній акушерській допомозі.

Отже, головною метою ведення вагітності при істміко-цервікальній недостатності є запобігання несприятливого закінчення вагітності (втрата вагітності внаслідок самовільного переривання або передчасні пологи). Якомога довше відтермінування пологів підвищує шанси дитини на виживання та зменшення захворюваності і інвалідності.

Для виявлення факторів які можуть вплинути на несприятливий наслідок вагітності ми комплексно обстежили 80 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа (основна група). Контрольну групу склали 50 вагітних жінок без ІЦН. Простеживши проспективно в динаміці розвиток та результат вагітності у жінок основної групи для виконання поставленого завдання ми розбили її на 2 підгрупи: ІЦН1 – 34 (42,5 %) жінки з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи

у 30 пацієнток) та ІЦН2 – 46 (57,5 %), у яких пологи були терміновими (після 37 тижнів).

У структурі несприятливих наслідків вагітності при ІЦН (рис. 4.1) після корекції накладанням шва третину склали пізні передчасні пологи у 34 – 36 тижнів вагітності (35,3 %), при цьому дуже ранні ПП до 28 тижнів зайняли майже таку ж частку (32,8 %), а пізні самовільні викидні склали 11,8 %. Така висока частка найбільш несприятливих наслідків ще раз вказує на необхідність вдосконалення тактики ведення вагітності при ІЦН для підвищення ефективності щодо їх зменшення.

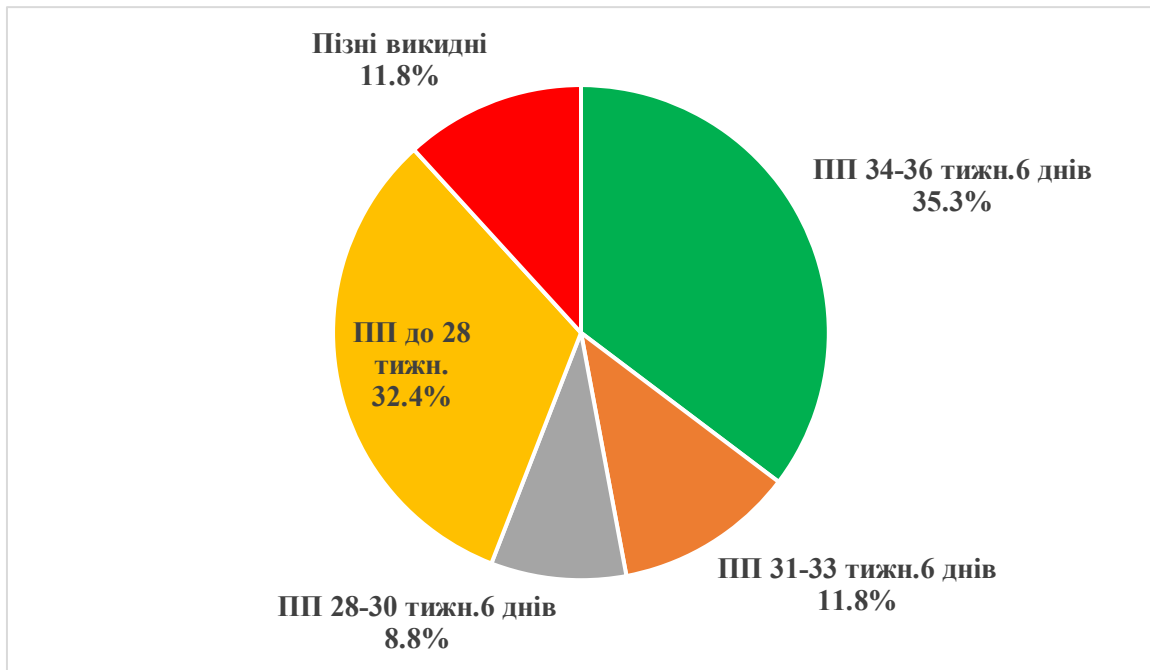
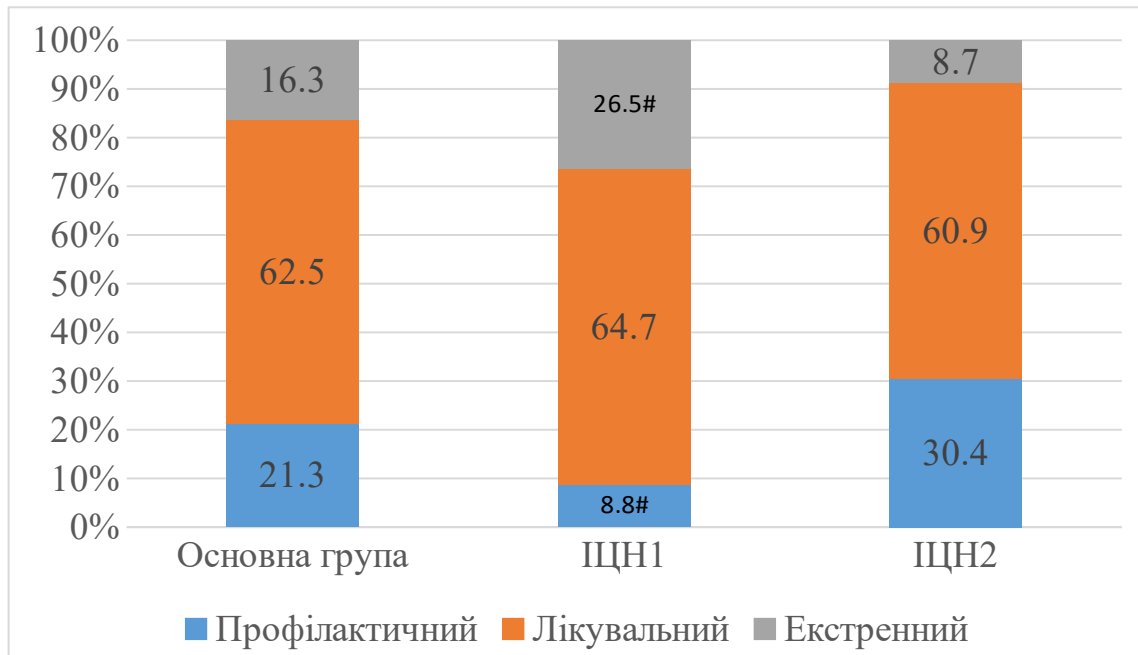


Рисунок 4.1 Структура несприятливих наслідків вагітності у пацієнток з ІЦН після корекції серкляжем

Залежно від терміну вагітності та показань до проведення виконували профілактичний, лікувальний та екстрений (ургентний) серкляж (рисунок 4.2). Слід відмітити, що у переважної більшості жінок (62,5 %) здійснювалось терапевтичне накладення серкляжу.





Примітка. # - статистична достовірність різниці відносно групи ПЦН2 ( $p < 0,05$ )

Рисунок 4.2 – Структура накладання шва у жінок з ПЦН залежно від терміну вагітності та показань до проведення

Профілактичний серкляж накладали у 17 (21,3 %) жінок основної групи (див. рис. 4.2), причому у більшості з цих жінок відбулись термінові пологи, відсоток профілактичного серкляжу у підгрупі ПЦН1 склав всього 8,8 % проти 30,4 % у підгрупі ПЦН2 ( $p < 0,05$ , ВШ=0,22, ДІ: 0,06; 0,85), достовірне відношення шансів (ВШ) вказує на ефективність профілактичного серкляжу у запобіганні передчасним пологам.

Профілактичний серкляж накладався трансвагінальним доступом у термінах 13-16 тижнів вагітності до початку структурних змін шийки матки за показами (2 та більше самовільних викидні або передчасні пологи в II триместрі вагітності в анамнезі за виключенням інших етіологічних причин).

У більшості випадків (62,5 %) проводився лікувальний серкляж у 16-20 тижнів вагітності при укороченні шийки матки, розширенні внутрішнього вічка за даними УЗД (рис. 3, 4, 5, 6). Частота проведення лікувального серкляжу не розрізнялась у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 (64,7 % та 60,9 % відповідно).



Рисунок 4.3 – Пацієнтка Д., 25 років. Вагітність I, 19-20 тиж. Цервікометрія: Довжина шийки матки 24 мм, внутрішнє вічко V-подібно відкрите до 7 мм протягом 5 мм. Пологи термінові.



Рисунок 4.4 – Пацієнтка М., 32 роки Вагітність III 19-20 тижнів. Попередні вагітності закінчилися: абортами (самовільними) 1; пологами 1. Цервікометрія: Довжина шийки матки 21 мм, внутрішнє вічко закрито. Пологи термінові.



Рисунок 4.5 – Пацієнтка Ц, 37 років. Вагітність 3, 21-22 тиж, очікувані 2 пологи. Загроза переривання вагітності. Цервікометрія: Довжина шийки матки 14 мм, внутрішнє вічко U-подібно розширене до 9 мм, протягом 25 мм. Ніша післяопераційного рубця. Об'ємне утворення лівого яєчника. Обтяжений акушерський анамнез (шов на шийці матки при 1-й вагітності, 1 самовільний викидень). Тонус міометрію дещо підвищений по задній стінці матки. Пологи термінові.



Рисунок 4.6 – Пацієнтка А, 36 років. Вагітність III, 17-18 тиж. ІЦН. Обтяжений акушерський анамнез: Завмерла вагітність, ПРПО в терміні 18 тиж. Цервікометрія: Довжина шийки матки 25 мм. Цервікальний канал

діаметром до 17 мм на всьому протязі. Плідний міхур пролабує в піхву. Пізній самовільний викидень.

Екстренний серкляж застосовувався у 20-24 тижні вагітності при різкому укороченні шийки матки, її дилатації, пролабуванні плідного міхура без видимих перейм у 13 (16,3 %) пацієток основної групи. Даний вид операції виявився найменш ефективним щодо відтермінування пологів: термінові пологи відмічені у 4-х з цих пацієток, відповідно частота застосування цього виду серкляжу склала 26,5 % та 8,7 % у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 ( $p < 0,05$ , ВШ=3,78, ДІ: 1,05; 13,56).

Лікування серкляжем доповнювали вагінальним прогестероном.

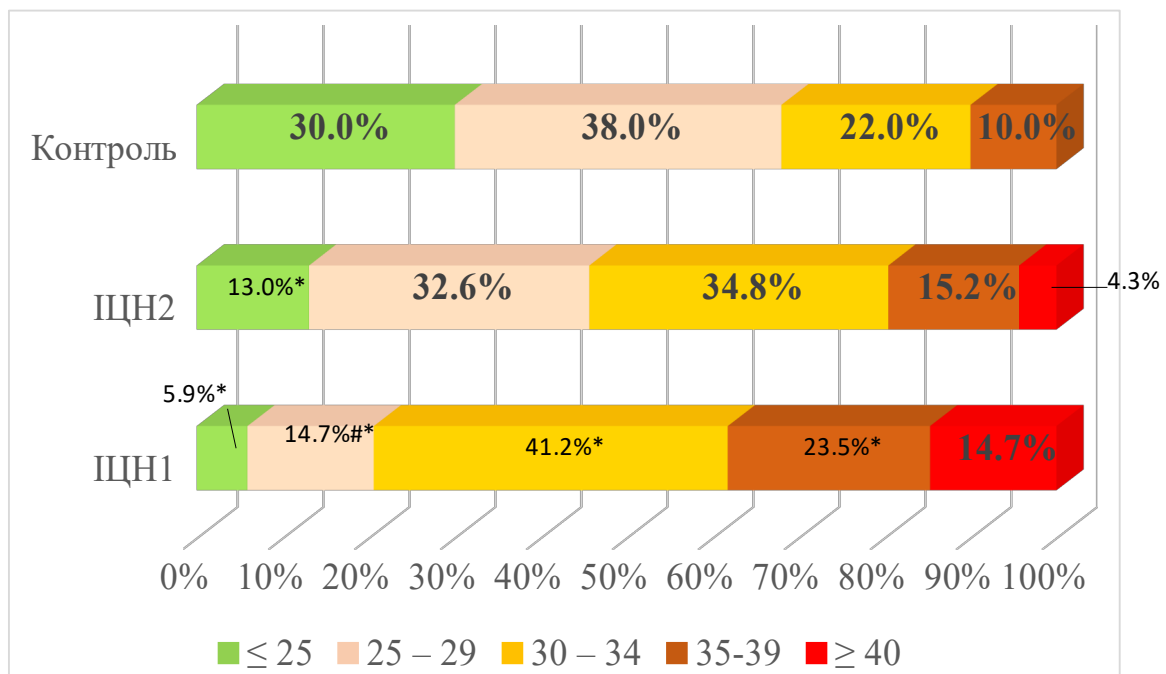
Дані, наведені у таблиці 4.1, вказують, що профілактичний серкляж не тільки має найвищу ефективність у профілактиці передчасних пологів, а і дозволяє уникнути пізніх викиднів та ранніх (до 31 тижня) передчасних пологів. При екстремному накладанні шва найвища частота пізніх викиднів (22,2 %) та найнижча пізніх передчасних пологів у 34 тижні і пізніше (11,1 %), що в 6 разів нижче ніж при профілактичному серкляжі і майже в 4 рази відносно лікувального.

Таблиця 4.1

Структура несприятливих наслідків вагітності у пацієток з ІЦН залежно від виду корекції серкляжем

	Профілактичний, n = 3		Лікувальний, n = 22		Екстренний, n = 9	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ПП 34-36 тижн.6 днів	2	66,7	9	40,9	1	11,1
ПП 31-33 тижн.6 днів	1	33,3	1	4,5	2	22,2
ПП 28-30 тижн.6 днів	-	-	1	4,5	2	22,2
ПП до 28 тижн.	-	-	9	40,9	2	22,2
Пізні викидні	-	-	2	9,1	2	22,2

Аналіз розподілу вагітних з ІЦН за віком показав (рис. 4.7), що у групі жінок з несприятливими наслідками вагітності (ІЦН1) суттєва різниця відносно жінок контрольної групи виявлена у всіх вікових групах, тоді як у підгрупі ІЦН2 було достовірно менше лише жінок віком до 25 років (13,0 % проти 30,0 %,  $p<0,05$ ). Порівняння підгруп ІЦН1 та ІЦН 2 показало, що у підгрупі ІЦН1 достовірно менше частка пацієнток віком від 25 до 30 років (14,7 % проти 32,6 %,  $p<0,05$ ). Підрахунок відношення шансів дозволив виділити у якості фактору ризику «вік старше 35 років»: 79,4 % та 54,3 % у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 ( $p<0,05$ , ВШ=3,24, ДІ: 1,18; 8,93,  $p<0,05$ ).



Примітки: \* - статистична достовірність різниць відносно контрольної групи ( $p<0,05$ );

# - статистична достовірність різниць відносно групи ІЦН2 ( $p<0,05$ )

Рисунок 4.7. Розподіл за віком обстежених вагітних з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Аналіз медико-соціального статусу жінок з ІЦН виявив достовірно вищий відсоток жінок службовців у підгрупі ІЦН1 відносно підгрупи ІЦН2 (58,8 % проти 33,1 %,  $p<0,05$ ). Відомий негативний вплив на загальний стан

здоров'я, серцево-судинну систему, такої шкідливої звички як паління цигарок, яка відмічена достовірно частіше у жінок з ІЦН (20,6 % у підгрупі ІЦН1 проти 6,0 % у контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Вживання алкоголю відмітило також 20,6 % жінок із підгрупи ІЦН1 (проти 6,5 % серед пацієток підгрупи ІЦН2,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

Медико-соціальний статус жінок з ІЦНта несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Соціальне становище:						
• робочі професії	4	11,8#	12	26,1	11	22,0
• службовці	20	58,8#	18	39,1	24	48,0
• домогосподарка	10	29,4	16	34,8	15	30,0
Незареєстрований шлюб	8	23,5*	5	10,9	4	8,0
Паління цигарок	7	20,6*	4	8,7	3	6,0
Вживання алкоголю	7	20,6#*	3	6,5	4	8,0

Примітка. \* - статистична достовірність різницьвідносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різницьвідносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

З даних таблиці 4.3 видно, що у переважної більшості (82,4 %) пацієток підгрупи ІЦН1 і у половини (54,3 %) – з підгрупи ІЦН2 обтяжений соматичний анамнез ( $p < 0,05$ , ВШ=3,92, ДІ: 1,36; 11,26,  $p < 0,05$ ). У підгрупі жінок ІЦН1 найчастіше відмічались хвороби сечовидільної системи (44,1 % проти 15,2 % у підгрупі ІЦН2,  $p < 0,05$ , ВШ=4,4, ДІ: 1,54; 12,59,  $p < 0,05$ ). Висока часто відмічена і для захворювань серцево-судинної системи (35,3 % проти 10,9 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,47, ДІ: 1,40; 14,34,  $p < 0,05$ ), синдрому

вегетативної дисфункції (41,2 % проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=3,90, ДІ: 1,36; 11,20,  $p < 0,05$ ), ендокринних захворювань (41,2 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ), серед яких виділялась патологія щитовидної залози та метаболічні порушення.

Таблиця 4.3

Соматична захворюваність вагітних з ІЦНта несприятливим закінченням вагітності.

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Обтяжений соматичний анамнез	28	82,4*#	25	54,3*	12	24,0
Захворювання серцево-судинної системи	12	35,3*#	5	10,9	2	4,0
СВД	14	41,2*#	7	15,2	5	10,0
Анемія	13	38,2*#	9	19,6	9	18,0
Ендокринна патологія:	14	41,2*#	11	23,9*	4	8,0
- захворювання щитоподібної залози	9	26,5*#	5	10,9	2	4,0
- цукровий діабет	3	8,8	1	2,2	-	-
- метаболічний синдром/ожиріння	10	29,4*#	6	13,0	2	4,0
Хвороби сечовидільної системи	15	44,1*#	7	15,2	3	6,0
Гепатобіліарна патологія	7	20,6*	5	10,9	2	4,0
Патологія ШКТ	9	26,5*	6	13,0	5	10,0
Алергія	8	23,5*	6	13,0	3	6,0
Поєднані хвороби	17	50,0*#	6	13,0	5	10,0

Примітка. \* - статистична достовірність різницьвідносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Поєднання хвороб мали половина (50,0 %) жінок в підгрупі ІЦН1, що суттєво перевищує показник підгрупи ІЦН2 (13,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=6,67, ДІ: 2,24; 19,83,  $p < 0,05$ ).

Спектр та структура соматичних захворювань, серед яких значну долю складають патології серцево-судинної системи, ШКТ та СВД, вказують на можливу наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у пацієнток з ІЦН.

Останніми роками велике значення в патогенезі багатьох захворювань, зокрема репродуктивної функції жінки, відводять дисплазії сполучної тканини, яка є важливим компонентом багатьох органів людини, наприклад, складає до 80,0 % тканини шийки матки [53]. У зв'язку зі значним поширенням (від 26 до 80 %) та широким спектром клінічних проявів все більше уваги привертає синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (нДСТ), в основі якого лежать порушення процесів обміну, які призводять до синтезу зміненого колагена і еластина, деградації будови колагенових і еластинових волокон. Розроблено кілька класифікацій зовнішніх і внутрішніх ознак (фенів) для синдрому нДСТ. Проводилось кілька досліджень з оцінки ролі нДСТ у виникненні ІЦН. У нашому дослідженні для діагностики нДСТ використовували модифіковану бальну шкалу нДСТ для пацієнток акушерського профілю, розроблену Кан Н.Е. на основі класифікацій Смольнової Т.Ю., Калмикової А.С. Кадуриної Т.И. Підрахунок балів показав наявність нДСТ (більше 10 балів за модифікованою шкалою) у 43 (53,8 %) пацієнток з ІЦН проти 8 (16,0 %) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При цьому у підгрупі ІЦН1 ознаки нДСТ були у переважній більшості пацієнток 26 (76,5 %) проти 17 (37,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=5,54, ДІ: 2,05; 14,97), тобто наявність нДСТ є значимим фактором несприятливого результату вагітності при ІЦН.

Нами встановлена висока інфекційна захворюваність в анамнезі у вагітних з ІЦН (табл. 4.4), причому за всіма показниками встановлена суттєва



відмінність між групами ІЦН1 та ІЦН2. Так більш ніж половина жінок вказувала на перенесені дитячі інфекції (61,8 % проти 37,0 % у підгрупі ІЦН2,  $p < 0,05$ , ВШ=2,76, ДІ: 1,10; 6,68,  $p < 0,05$ ) та часті ГРВІ (52,9 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ , ВШ=3,58, ДІ: 1,38; 9,30,  $p < 0,05$ ). У два рази підвищена і частота гострих та хронічних захворювань дихальних шляхів (пневмонія, ангіна, бронхіт): 32,4 % проти 15,2 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.4

Інфекційна захворюваність в анамнезі жінок з ІЦНта несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дитячі інфекції	21	61,8*#	17	37,0	16	32,0
Часті ГРВІ	18	52,9*#	11	23,9	9	18,0
Гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів (пневмонія, ангіна, бронхіт)	11	32,4*#	7	15,2	3	6,0
Інфекційні захворювання сечовидільної системи	15	44,1*#	6	13,0	4	8,0
Поєднання інфекційних захворювань	14	41,2*#	8	17,4	6	12,0

Примітка. \* - статистична достовірність різницьвідносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різницьвідносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Найбільш значимим показником за ВШ=5,26 (ДІ: 1,38; 9,30,  $p < 0,05$ ) виявилась наявність інфекційних захворювань сечовидільної системи (44,1 %

проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ). 41,2 % жінок в підгрупі ІЦН1 відмітили поєднання кількох інфекційних захворювань (проти 17,4 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,33, ДІ: 1,19; 9,25,  $p < 0,05$ ).

Ще більш суттєва різниця між підгрупами ІЦН1 та ІЦН2 встановлена при аналізі показників гінекологічного анамнезу (табл.4.5): обтяженим він виявився у переважної більшості пацієнок з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (76,5 % проти 34,8 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=6,09, ДІ: 2,25; 16,53,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5

Гінекологічний анамнез пацієнок з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Обтяжений	26	76,5*#	16	34,8*	8	16,0
Цервікальна ектопія	16	47,1*#	11	23,9*	2	4,0
Хронічний ендометрит/ сальпіngoофорит	9	26,5*#	4	8,7	1	2,0
Порушення менструального циклу	6	17,6	8	17,4	5	10,0
СПКЯ	6	17,6*	5	10,9	1	2,0
Сінехії	3	8,8	2	4,3		-
Вроджені вади розвитку статевих органів	1	2,9	1	2,2		-
Поєднання кількох патологій	10	29,4*#	4	8,7	2	4,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниць відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниць відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

У половини жінок спостерігалась цервікальна ектопія (47,1 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=2,83$ , ДІ: 1,09; 7,35,  $p < 0,05$ ), у чверті хронічний ендометрит/сальпінгофорит (26,5 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=3,78$ , ДІ: 1,05; 13,56,  $p < 0,05$ ). Третина пацієток підгрупи ІЦН1 вказували на поєднання кількох гінекологічних захворювань (29,4 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=4,38$ , ДІ: 1,24; 15,48,  $p < 0,05$ ).

Відповідно до високої частоти гінекологічної захворюваності серед пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності значно вища частка жінок, що перенесли гінекологічні оперативні втручання (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Гінекологічні оперативні втручання у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ексцизія (конізація) шийки матки	13	38,2*#	8	17,4*	3	6,0
Внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу	19	55,9*#	15	32,6*	4	8,0
серед них 2 більше	14	41,2#	6	13,0	-	-
Операції на придатках %	5	14,7*	4	8,7	1	2,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу проводились більш ніж у половини жінок підгрупи ІЦН1 (55,9 % проти 32,6 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=2,62$ , ДІ: 1,05; 6,54,  $p < 0,05$ ), серед них 2 більше у 41,2 % проти

13,0 % відповідно (ВШ=4,67, ДІ: 1,56; 13,97,  $p<0,05$ ), ексцизія (конізація) шийки матки – у 38,2 % проти 17,4 % (ВШ=2,94, ДІ: 1,05; 8,23,  $p<0,05$ ).

Аналіз акушерського анамнезу пацієнток досліджуваних груп не виявив суттєвої різниці між підгрупами ІЦН1 та ІЦН2 за паритетом (табл. 4.7). Достовірна різниця встановлена для самовільних викиднів в анамнезі, які відмічені у половини жінок підгрупи ІЦН1 (47,1 % проти 13,0 %,  $p<0,05$ ; ВШ=5,93, ДІ: 1,99; 17,64,  $p<0,05$ ). Суттєво вища також частота медичних абортів (44,1 % проти 26,1 %,  $p<0,05$ ) та завмерлих вагітностей (26,5 % проти 10,9 %,  $p<0,05$ ).

Таблиця 4.7

Акушерський анамнез у пацієнток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Перша вагітність	6	17,6*	13	28,3*	31	62,0
Перші пологи	21	61,8	20	43,5*	34	68,0
Безпліддя	6	17,6*	3	6,5	1	2,0
Самовільні викидні	16	47,1#	6	13,0	2	4,0
Медичні аборти	15	44,1#	12	26,1*	1	2,0
Завмерла вагітність	9	26,5#	5	10,9	-	-
Передчасні пологи	10	29,4*	11	23,9*	2	4,0
Кесарів розтин	7	20,6*	7	15,2	3	6,0
Травми шийки матки	5	14,7*	4	8,7	1	2,0

Примітка. \* - статистична достовірність різницьвідносно контрольної групи ( $p<0,05$ );

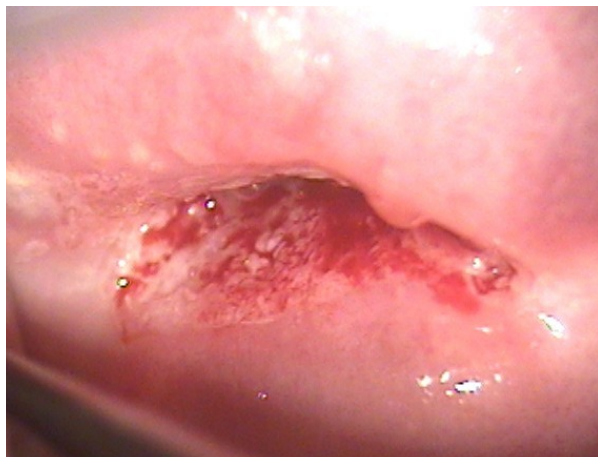
# - статистична достовірність різницьвідносно групи ІЦН2 ( $p<0,05$ )

Для оцінювання стану шийки матки проводили кольпоскопічне дослідження. Аналіз проводили згідно Номенклатури кольпоскопічних термінів щодо шийки матки, прийнятій у 2011 році на XIV-у Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) у Ріо-де-Жанейро. Проводилась загальна оцінка шийки матки за трьома основними пунктами:

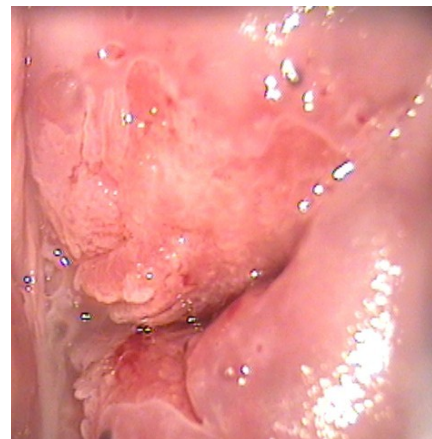
- 1) адекватна/неадекватна картина;
- 2) стик багатошарового плоского епітелію та циліндричного епітелію: візуалізується повністю, частково, не візуалізується;
- 3) зона трансформації 1 (рис. 4.8), 2 (рис. 4.9) та 3 типу (рис. 4.10).

При виявленні за даними цитологічного дослідження дисплазії шийки матки важкого ступеня (CIN III) або наявності кольпоскопічних ознак важкої дисплазії, аденокарциноми *in situ* (AIS) та при підозрі на інвазивний рак пацієнтка виключалась з дослідження і скеровувалась для подальшого обстеження і лікування до лікаря-онкогінеколога.

При цьому часто відмічались посттравматичні процеси та ектопія, що характерно для ПЦН (див. рис. 4.8 Б, 4.9 В, Г, Е).



А



Б Посттравматична ектопія циліндричного епітелію.

Рисунок 4.8 Кольпофото x 12. Зона трансформації 1 типу, стик сквамозного і циліндричного епітелію візуалізується повністю на екзоцервіксі



А Ацетобілий метаплазований епітелій.



Б



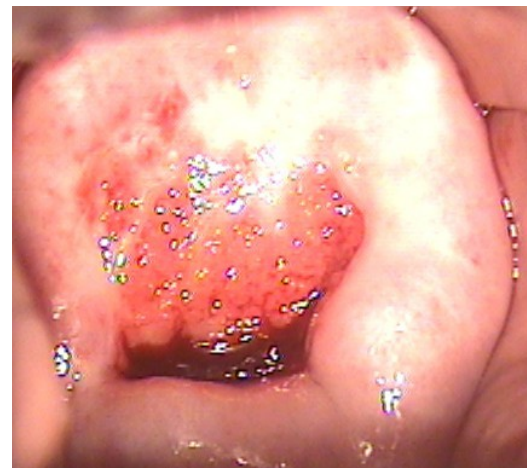
В Посттравматична зона метаплазованого епітелію



Г Посттравматичний процес.



Д



Е Ектопія циліндричного епітелію з метаплазією

Рисунок 4.9 Кольпофото x 12. Зона трансформації II типу. Стик плоского і циліндричного епітелію знаходиться в екто- та ендocerвіксі

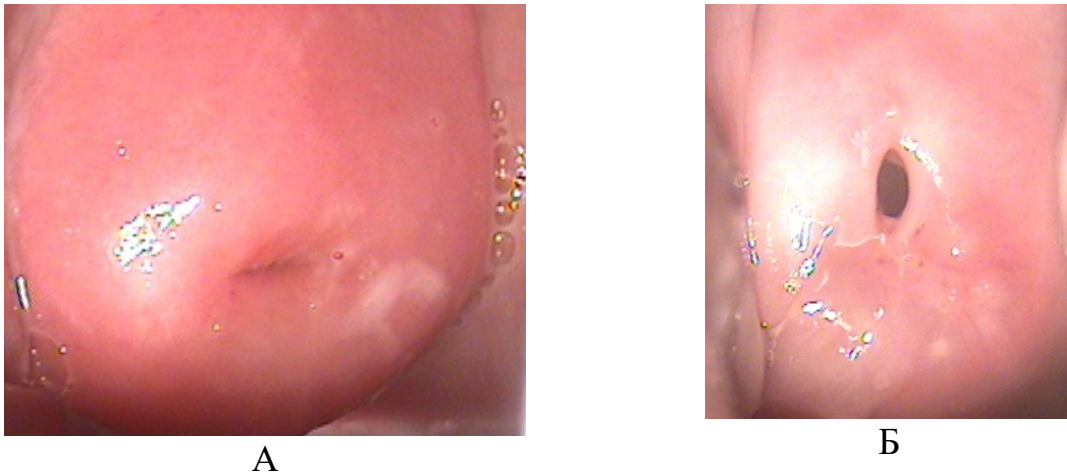


Рисунок 4.10 Кольпофото x 12. Зона трансформації III типу. Стик плоского і циліндричного епітелію не візуалізується, знаходиться в ендоцервіксі. Слизова оболонка шийки матки вкрита багатошаровим плоским епітелієм

Сприятливим відносно ІЦН можна вважати III тип зони трансформації шийки матки: багатошаровий (до 20 шарів), товстий плоский епітелій, замикаючий, зона стику в каналі, менш сприятливий – II, несприятливий – I тип – тонкий епітелій, однорядний, циліндричний, не має багато шарів.

Перебіг теперішньої вагітності (табл. 4.8) у переважній більшості пацієнток підгрупи ІЦН1, ускладнювався загрозою її переривання (79,4 % проти 43,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=5,01, ДІ: 1,82; 13,84,  $p < 0,05$ ) та загрозою передчасних пологів (73,5 % проти 21,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=10,00, ДІ: 3,55; 28,15,  $p < 0,05$ ). Суттєвим фактором було загострення інфекції сечостатевої сфери (58,8 % проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,63, ДІ: 1,42; 9,26,  $p < 0,05$ ). Гестаційний діабет спостерігався у 23,5 % вагітних (проти 6,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=4,41, ДІ: 1,07; 18,13,  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція у 41,2 % проти 23,9 % ( $p < 0,05$ ), ЗРП та дистрес плода у 17,6 % та 20,6 % відповідно.

Таблиця 4.8

Перебіг теперішньої вагітності у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза переривання	27	79,4*#	20	43,5*	3	6,0
Загроза передчасних пологів	25	73,5*#	10	21,7*	1	2,0
Плацентарна дисфункція	14	41,2*#	11	23,9*	3	6,0
Прееклампсія	3	8,8	3	6,5	1	2,0
Гестаційний діабет	8	23,5#	3	6,5	-	-
Гестаційна анемія	7	20,6	7	15,2	5	10,0
ЗРП	6	17,6*	4	8,7	2	4,0
Дистрес плода	7	20,6*	6	13,0	4	8,0
Загострення інфекції сечостатевої сфери	20	58,8*#	13	28,3*	4	8,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Теперішні пологи, які були передчасними у всіх пацієток підгрупи ІЦН1 (табл. 4.9), були обтяжені передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у 51,2 % проти 6,5 % в підгрупі ІЦН2 ( $p < 0,05$ ). Дистрес плода в пологах відмічено у третини роділь (35,3 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності спостерігались у 20,6 % проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ), кесарів розтин проводили у 32,5 % випадків проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 4.9

Перебіг теперішніх пологів у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 34		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ПРПО	26	51,2*#	3	6,5	-	-
Дистрес плода	12	35,3*#	6	13,0	4	8,0
Аномалії пологової діяльності	7	20,6*	4	8,7	2	4,0
Кесарів розтин	11	32,4*#	4	8,7	4	6,0
Надмірна кровотеча	4	11,8*	2	4,3	1	2,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

У 4 пацієток підгрупи ІЦН1 стався самовільний викидень до 22 тижнів вагітності, народилось 30 живих недоношених дітей з ознаками незрілості, 3 глибоко недоношених дитини (термін гестації до 28 тижнів) померли в ранньому неонатальному періоді. У жінок підгрупи ІЦН2 народилось 46 живих доношених дітей, у 3 (6,5 %) з яких відмічались ознаки незрілості, у контрольній групі народилось 50 живих дітей, 2 (4,0 %) з яких були недоношеними, а 4 (8,0 %) мали ознаки незрілості.

80,0 % дітей у жінок підгрупи ІЦН1 народились в асфіксії, причому 53,3 % - в асфіксії тяжкого ступеня (табл. 4.10), більш ніж у третини (36,7 %) спостерігались ознаки внутрішньоутробного інфікування (ВУІ).

Таблиця 4.10

Стан новонароджених у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності

Ознака	Група ІЦН1, n= 30		Група ІЦН2, n= 46		Контрольна група, n= 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Асфіксія	24	80,0*#	9	19,6*	3	6,0
зокрема тяжкого ступеня	16	53,3#	1	2,2		-
Недошеність	30	100,0	-	-	2	4,0
Незрілість	30	100,0	3	6,5	4	8,0
ВУІ	11	36,7#	3	6,5	-	-

Примітка. \* - статистична достовірність різницьвідносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різницьвідносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Недоношеність та незрілість, асфіксія при народженні та ВУІ обумовили високу частоту порушень періоду ранньої неонатальної адаптації (рис. 4.11), які відмічались у 90,0 % новонароджених з підгрупи ІЦН1. Найчастішими з синдромів дизадаптації були синдром дихальних розладів (90,0 %), порушення ЦНС (86,7 %), жовтяниці (60,0 %), гастроінтестинальний (43,3 %) та геморагічний (20,0 %) синдроми. Такі значні порушення стану новонароджених неодмінно відобразяться на збільшенні захворюваності дітей у майбутньому, що обумовлює високу соціальну значимість проблеми істміко-цервікальної недостатності.

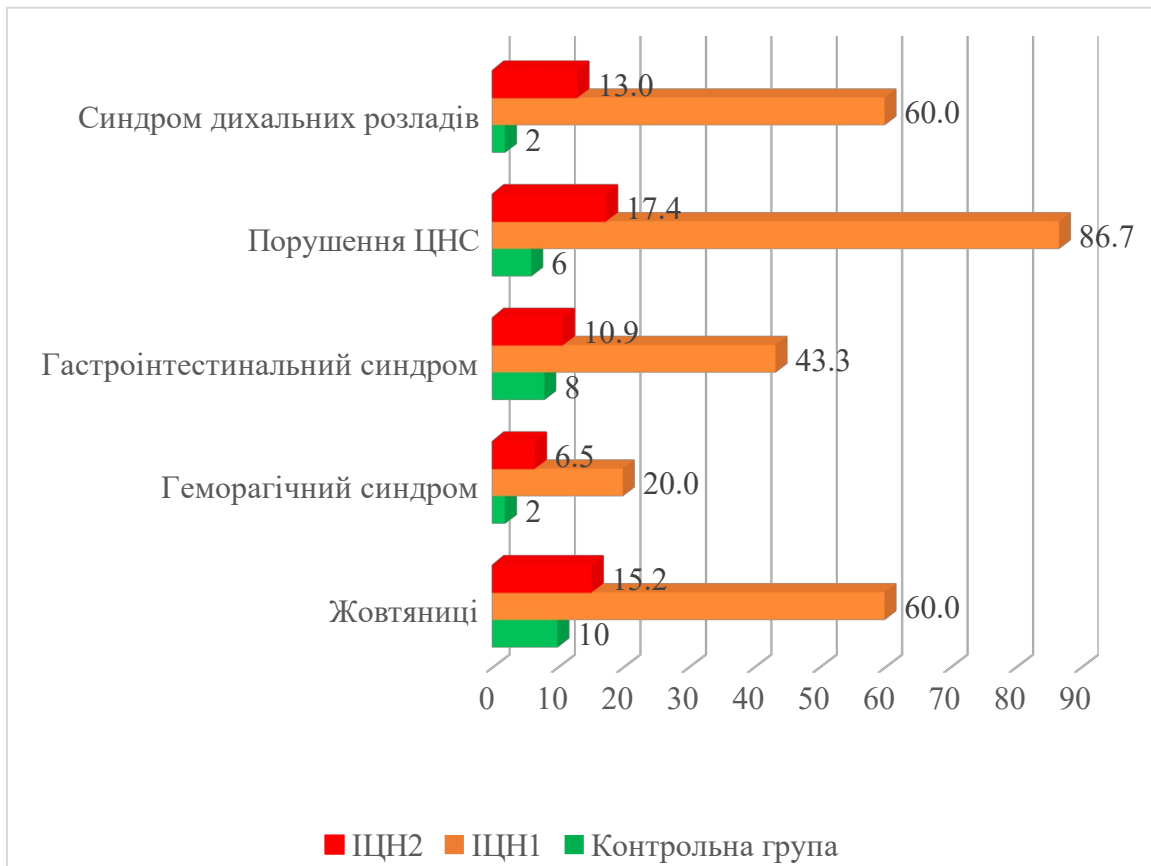


Рисунок 4.11 – Частота синдромів дизадаптації у новонароджених

Таким чином, нами встановлена структура несприятливих наслідків вагітності при ІЦН після корекції накладанням шва: третину склали пізні передчасні пологи у 34 – 36 тижнів вагітності (35,3 %), при цьому дуже ранні ПП до 28 тижнів зайняли майже таку ж частку (32,8 %), а пізні самовільні викидні склали 11,8 %. Встановлена залежність несприятливих наслідків вагітності у пацієток з ІЦН від виду та терміну корекції серкляжем: найменша частота – при профілактичному серкляжі, а найвища – при екстремному.

Підрахунок відношення шансів дозволив виділити у якості фактора ризику «вік старше 35 років»: 79,4 % та 54,3 % у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 ( $p < 0,05$ , ВШ=3,24, ДІ: 1,18; 8,93,  $p < 0,05$ ).

У переважної більшості (82,4 %) пацієток підгрупи ІЦН1 і 54,3 % – з підгрупи ІЦН2 обтяжений соматичний анамнез ( $p < 0,05$ , ВШ=3,92, ДІ: 1,36; 11,26,  $p < 0,05$ ). Найчастіше відмічались хвороби сечовидільної системи (44,1

% проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,4, ДІ: 1,54; 12,59,  $p < 0,05$ ), захворювання серцево-судинної системи (35,3 % проти 10,9 %,  $p < 0,05$ , ВШ=4,47, ДІ: 1,40; 14,34,  $p < 0,05$ ), синдром вегетативної дисфункції (41,2 % проти 15,2 %,  $p < 0,05$ , ВШ=3,90, ДІ: 1,36; 11,20,  $p < 0,05$ ), ендокринні захворювання (41,2 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ), серед яких виділялась патологія щитовидної залози та метаболічні порушення. Поєднання хвороб мали половина (50,0 %) жінок (проти 13,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=6,67, ДІ: 2,24; 19,83,  $p < 0,05$ ).

У підгрупі ІЦН1 ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини були у переважній більшості пацієток 26 (76,5 %) проти 17 (37,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=5,54, ДІ: 2,05; 14,97).

Більш ніж половина жінок вказувала на перенесені дитячі інфекції (61,8 % проти 37,0 %,  $p < 0,05$ , ВШ=2,76, ДІ: 1,10; 6,68,  $p < 0,05$ ) та часті ГРВІ (52,9 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ , ВШ=3,58, ДІ: 1,38; 9,30,  $p < 0,05$ ).

Гінекологічний анамнез обтяжений у переважній більшості пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (76,5 % проти 34,8 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=6,09, ДІ: 2,25; 16,53,  $p < 0,05$ ). У половини жінок спостерігалась цервікальна ектопія (47,1 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=2,83, ДІ: 1,09; 7,35,  $p < 0,05$ ), у чверті спостерігався хронічний ендометрит/сальпінгоофорит (26,5 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,78, ДІ: 1,05; 13,56,  $p < 0,05$ ), третина пацієток вказували на поєднання кількох гінекологічних захворювань (29,4 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=4,38, ДІ: 1,24; 15,48,  $p < 0,05$ ).

Внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу проводилась більш ніж у половини жінок підгрупи ІЦН1 (55,9 % проти 32,6 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=2,62, ДІ: 1,05; 6,54,  $p < 0,05$ ), серед них 2 більше у 41,2 % проти 13,0 % відповідно (ВШ=4,67, ДІ: 1,56; 13,97,  $p < 0,05$ ), ексцизія (конізація) шийки матки – у 38,2 % проти 17,4 % (ВШ=2,94, ДІ: 1,05; 8,23,  $p < 0,05$ ).

Достовірна різниця встановлена для самовільних викиднів в анамнезі, які відмічені у половини жінок підгрупи ІЦН1 (47,1 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=5,93, ДІ: 1,99; 17,64,  $p < 0,05$ ).

Перебіг теперішньої вагітності у переважної більшості пацієнток підгрупи ІЦН1, ускладнювався загрозою її переривання (79,4 % проти 43,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=5,01, ДІ: 1,82; 13,84,  $p < 0,05$ ) та загрозою передчасних пологів (73,5 % проти 21,7 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=10,00, ДІ: 3,55; 28,15,  $p < 0,05$ ). Суттєвим фактором було загострення інфекції сечостатевої сфери (58,8 % проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=3,63, ДІ: 1,42; 9,26,  $p < 0,05$ ).

Гестаційний діабет спостерігався у 23,5 % вагітних (проти 6,5 %,  $p < 0,05$ ; ВШ=4,41, ДІ: 1,07; 18,13,  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція у 41,2 % проти 23,9 % ( $p < 0,05$ ), ЗРП та дистрес плода у 17,6 % та 20,6 % відповідно.

Теперішні пологи, які були передчасними у всіх пацієнток підгрупи ІЦН1, були обтяжені передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у 51,2 % проти 6,5 % в підгрупі ІЦН2 ( $p < 0,05$ ). Дистрес плода в пологах відмічено у третини роділь (35,3 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності – у 20,6 % проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ), кесарів розтин проводили у 32,5 % випадків проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ).

80,0 % дітей у жінок підгрупи ІЦН1 народились в асфіксії, причому 53,3 % - в асфіксії тяжкого ступеня, більш ніж у третини (36,7 %) спостерігались ознаки ВУІ. Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації відмічались у 90,0 % новонароджених з підгрупи ІЦН1, найчастіше спостерігались синдром дихальних розладів (60,0 %), ЦНС (86,7 %), жовтяниці (60,0 %), гастроінтестинальний (43,3 %) та геморагічний (20,0 %) синдроми.

Така висока частка несприятливих наслідків вагітності неодмінно відобразиться на збільшенні захворюваності жінок та дітей майбутньому, що і обумовлює високу соціальну значимість проблеми істміко-цервікальної недостатності та ще раз вказує на необхідність вдосконалення тактики ведення вагітності при ІЦН для підвищення ефективності щодо їх зменшення.

## Розділ 5

**ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧНА ОБУМОВЛЕНІСТЬ  
НЕСПРИЯТЛИВИХ НАСЛІДКІВ ВАГІТНОСТІ ПРИ ІЦН**

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у розробці способів корекції ІЦН, необхідно визнати, що вони переважно засновані на механічній дії, хоча відомо, що дисфункціональна форма неспроможності шийки матки обумовлена саме гормональними порушеннями [183].

В даний час активно досліджується роль гормонів у підтримці репродуктивного процесу. Важливу роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності відіграє функція фетоплацентарного комплексу (ФПК), який синтезує ряд гормонів і білків. Порушення гормональної функції фетоплацентарного комплексу, що оцінюється за зміною рівня гормонів, які ним продукуються, лежать в основі патогенезу різноманітних ускладнень вагітності, зокрема невиношування [140].

Особливого значення в нинішній концепції безпеки вагітності надається прогестерону як «захиснику» вагітності, що відображено і у його назві. Утворюючись із холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності через проміжний продукт прегнандіол, прогестерон перетворюється на численні значущі для всього організму молекули, зокрема глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, естрогени, андрогени. При цьому кожен із зазначених метаболітів прогестерону, як правило, сприймається як важливий елемент розвитку вагітності. Звідси випливає, що нестача прогестерону в організмі має спричинити і нестачу всіх його похідних, що може бути використане для діагностики загрози переривання вагітності або корекції терапії при її перериванні. Але оскільки прогестерон є проміжною ланкою у складному ланцюзі метаболічних перетворень холестерину, взаємозв'язок його рівня з рівнем його метаболітів у крові жінок неоднозначний і не до кінця визначений [194].

Дослідження рівня гормонів проводили в динаміці I триместру вагітності 2 рази: у пізньому ембріональному періоді (7-8 тижнів вагітності) та ранньому фетальному періоді (9-12 тижнів).

У пацієток з ІЦН встановлені порушення гормонального профілю вже в пізньому ембріональному періоді (табл. 5.1): рівні всіх досліджуваних гормонів достовірно відрізнялись від показників контрольної групи (окрім кортизолу в групі ІЦН2). Так, рівень прогестерону знижений на 40 % і 30 % у групах ІЦН1 і ІЦН2 відносно контролю і склав у групі ІЦН1  $42,31 \pm 3,95$  проти  $54,47 \pm 4,28$  та  $71,57 \pm 5,72$  нмоль/л у групах ІЦН2 та в контролі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1

Гормональний профіль у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності у 7-8 тижнів гестації

	Група ІЦН1, n= 34	Група ІЦН2, n= 46	Контрольна група, n= 50
Прогестерон, нмоль/л	$42,31 \pm 3,95^{* \#}$	$54,47 \pm 4,28^{*}$	$71,57 \pm 5,72$
Естрадіол, нмоль/л	$5,45 \pm 0,24^{* \#}$	$7,01 \pm 0,38$	$6,24 \pm 0,22$
П/Е	$8,25 \pm 0,31^{*}$	$7,61 \pm 0,28^{*}$	$11,38 \pm 0,25$
Плацентарний лактоген, нмоль/л	$3,56 \pm 0,71^{* \#}$	$6,33 \pm 1,03^{*}$	$9,84 \pm 0,48$
Кортизол, нмоль/л	$310,4 \pm 10,1^{* \#}$	$271,7 \pm 8,9$	$257,4 \pm 12,2$

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Рівень естрадіолу у жінок групи ІЦН2 достовірно не відрізнявся щодо показника жінок контрольної групи, а у жінок групи ІЦН1 був достовірно знижений щодо показників як групи ІЦН2, так і контрольної групи, хоча це зниження склало лише 12,7 відсотків відносно контролю. На порушення балансу прогестерон/естрадіол вказує достовірне зниження їх

співвідношення П/Е у жінок обох дослідних груп. Рівень плацентарного лактогену знижений у жінок групи ІЦН1 на 60 %, групи ІЦН2 – на 30 %. Гормон стресу кортизол достовірно вищий у пацієток групи ІЦН1 як щодо групи ІЦН2, так і контрольної групи, тоді як у групі ІЦН2 спостерігалась лише тенденція до його підвищення.

На гормональні порушення вказують не лише показники рівнів гормонів, а і їх динамічні зміни. Так, дослідження, проведені у ранньому фетальному періоді (табл. 5.2), вказують на поглиблення гормонального дисбалансу у пацієток з ІЦН, найбільш виражені у жінок з несприятливими результатами вагітності. Так, хоча концентрація прогестерона підвищувалась у всіх групах, проте відносна прогестеронова недостатність у групі ІЦН1 ще більш посилилась: рівень гормону знижений на 50 % відносно контрольної групи і на 25 % відносно групи ІЦН2 ( $51,62 \pm 5,3$  проти  $75,32 \pm 6,21$  та  $106,14 \pm 5,25$  нмоль/л у групах ІЦН2 та контрольній групах відповідно,  $p < 0,05$ ). Рівень естрадіолу у групі ІЦН1 знижений відносно контролю на 7%. На поглиблення дисбалансу гормонів фето-плацентарного комплексу у жінок групи ІЦН1 вказує знижений у 2 рази відносно контролю і на чверть відносно жінок групи ІЦН2 індекс відношення П/Е. Хоча з розвитком гестаційного процесу рівень плацентарного лактогену прогресивно зростає у всіх групах, його концентрація в крові вагітних групи ІЦН1 найнижча (на 30 % знижена відносно контролю), що свідчить про недостатню регуляцію метаболічних процесів, недостатні енергетичні резерви у плода, що формується, що може призводити до загрози переривання вагітності. Кортизол, який під час вагітності має свої позитивні ефекти як регулятор метаболізму, серцево-судинної та імунної системи, при надмірному його підвищенні при стресах може пригнічувати синтез прогестерону. Рівень кортизолу найвищий у вагітних групи ІЦН1 та достовірно відрізняється від показників груп ІЦН2 та контролю.



Таблиця 5.2

Гормональний профіль у пацієток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності в 11-12 тижнів гестації

	Група ІЦН1, n= 34	Група ІЦН2, n= 46	Контрольна група, n= 50
Прогестерон, нмоль/л	51,62±5,3*#	75,32±6,21*	106,14±5,25
Естрадіол, нмоль/л	7,87±0,19*	8,12±0,15	8,48±0,12
П/Е	6,15±0,21*#	8,81 ±0,27*	12,6 ±0,31
Плацентарний лактоген, нмоль/л	22,48±1,24*#	28,14±1,14*	32,63±1,27
Кортизол, нмоль/л	452,3±15,5*#	345,6±10,8	331,6±11,3

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Отже, у жінок з ІЦН вже з ембріонального періоду спостерігалась недостатність основного гормону, що відповідає за збереження вагітності у ранніх термінах – прогестерону. Значно знижена, особливо у жінок групи ІЦН 1, і швидкість росту прогестерону в динаміці гестації: якщо у контрольній групі і групі ІЦН2 до фетального періоду його рівень зріс на 50 %, то у жінок групи ІЦН1 лише на чверть. Відносна недостатність іншого важливого гормону - естрадіолу у жінок групи ІЦН1 може відображати пригнічення активності ферментативних систем, енергетичного обміну, що в кінцевому результаті негативно впливатиме на стан плода, а також може викликати зростання скорочувальної активності матки. На високий ризик загрози переривання вагітності у підгрупі ІЦН1 (за даними проспективного дослідження це ускладнення вагітності відмічено у 79 % пацієток цієї групи) вказує суттєве зниження відношення прогестерон/естрадіол, що відображує зсув балансу гормонів у бік естрадіолу. Оскільки плацентарний лактоген синтезується переважно у синцитіотрофобласті ворсинок, його

недостатність з ранніх періодів гестації у жінок з ІЦН може вказувати на формування плацентарної дисфункції.

В акушерстві та гінекології широко використовується метод гормональної кольпоцитології («гормональне дзеркало»), заснований на винятковій чутливості піхвового епітелію до змін гормонального балансу у організмі жінки. Це дає можливість з морфології клітин піхвового епітелію, змін їх складу і співвідношень, судити про гормональну функцію статевих залоз під час вагітності ще до появи клінічних ознак загрози переривання вагітності та змін гормональних показників ФПН в крові. Перевагою методу є також швидкість і відносна простота його виконання.

При вагітності за клітинним складом і співвідношеннями (індексами) клітин різного виду розрізняють кілька кольпоцитологічних типів мазків, серед яких є сприятливі, що відповідають терміну вагітності, що нормально розвивається, і несприятливі, що вказують на порушення гестаційного процесу, загрозу переривання.

При проведенні кольпоцитологічного дослідження (табл. 5.3) запальний тип мазка, що свідчить про наявність активного інфекційного процесу, виявлено у чверті пацієток групи ІЦН2 (26,5 % проти 4,0 % контрольній групі,  $p < 0,05$ ). та у 13,0 % вагітних групи ІЦН2. Такий тип мазка не дозволяє оцінити гормональний фон.

До 15 тижнів вагітності кольпоцитологічна картина при нормальному перебігу вагітності у переважній більшості випадків відповідає лютеїновій фазі менструального циклу (лютеїноподібний тип мазка), такий тип є сприятливим для вагітності. Переважають проміжні клітини, поверхневі становлять трохи більше 20%, індекс дозрівання – 0-80-30, КІ та ЕІ не перевищують 20 % та 15%. Клітини розташовуються групами у вигляді пластів. Лейкоцити та палички Дедерлейна зустрічаються у невеликій кількості. Такий тип відмічено у переважної більшості жінок контрольної групи (рис. 5.1), тоді як частка таких жінок у групах ІЦН1 та ІЦН2 склала лише 17,7 та 47,8 % відповідно проти 76,0 % в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.3

Результати кольпоцитологічного пацієнток з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності в 11-12 тижнів гестації

Тип мазка	Група ІЦН1, n= 34	Група ІЦН2, n= 46	Контрольна група, n= 50
Запальний	9 (26,5)*	6 (13,0)	2 (4,0)
Лютеїноподібний	6 (17,7)*#	22 (47,8)*	38 (76,0)
Навікулярний	-	2 (4,3)	3 (6,0)
Цитолітичний	7 (20,6)*#	3 (6,5)	2 (4,0)
Прекорніфікаційний, всього	4 (11,8)	8 (17,4)	4 (8,0)
з них KI≤15, EI≤10	-	6 (13,0)	3 (6,0)
KI>15, EI>10	4 (11,8)	2 (4,3)	1 (2,0)
Корніфікаційний	8 (23,5)*	5 (10,9)*	1 (2,0)

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p<0,05$ );

# - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p<0,05$ )

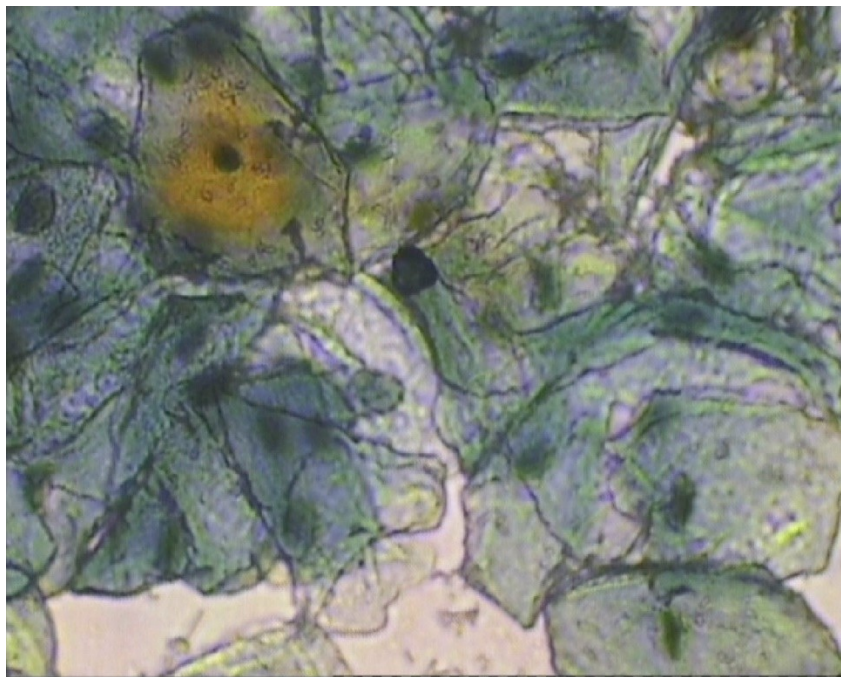


Рисунок 5.1 Кольпоцитограма вагітної жінки контрольної групи. Лютеїновий тип, багато базофільних клітин поверхневих шарів епітелію, індекси скупченості і складчастості виражені. Поодинокі еозінофільна клітина. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В.Руденко. х 400

До сприятливих також відносять навікулярний (рис. 5.2) та цитолітичний (рис. 5.3) типи мазка. Навікулярний тип відрізняється наявністю навікулярних клітин, які трансформуються з проміжних шарів, мають характерну човникоподібну базофільну цитоплазму з потовщеними краями, везикулярні ядра розташовані ексцентрично, КІ та ЕІ 0 %. Навікулярний тип мазка не відмічався у пацієток групи ІЦН1, а у жінок групи ІЦН2 та контролю зустрічався приблизно у 6 % пацієток.

У мазку цитолітичного типу наявні проміжні клітини, що піддаються активному цитолізу, багато паличок Дедерлейна, які розчиняють цитоплазму проміжних клітин, візуалізуються «голі» ядра, клітинний детрит. При відсутності загрози переривання вагітності наявні проміжні клітини, з яких утворюються навікулярні клітини та елементи цитолізу, тому навікулярні та цитолітичні типи вважають особливо сприятливими гормонально. Проте, у пацієток групи ІЦН1 цитолітичний тип мазка відмічено більш ніж у 3 рази частіше по відношенню до результатів у пацієток групи ІЦН2 і у 5 разів відносно контролю (20,6 % проти 6,5 та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Отже, цитолітичний тип сприятливий гормонально, але асоціюється з ІЦН, причому переважно з несприятливими результатами вагітності (ВШ=3,72, ДІ: 0,88; 5,62,  $p > 0,05$ ). На нашу думку, це обумовлено тим, що при активному цитолізі розчиняється цитоплазма, немає проміжного епітелію, слизова оголюється, лишається базальний і парабазальний шари, голі ядра. В гормональному плані такий мазок сприятливий, а у фізичному – ні.

При ІЦН сприятливі типи мазків навікулярний і прекорніфікаційний з низькими ЕІ, КТ, багато шарів. Прекорніфікаційний тип характеризує наявність переважно поверхневих клітин без лютеїноподібних змін. Цей тип є сприятливим, коли цитоплазма клітин переважно базофільна, КІ менше 20 % та ЕІ менше 14 % (у групі ІЦН1 не відмічено, а частота зустрічання у групі ІЦН2 і контрольній склала відповідно 13,0 та 6,0 %), такий тип відносять до групи ризику, адже він може швидко переходити у несприятливий естрогенний.

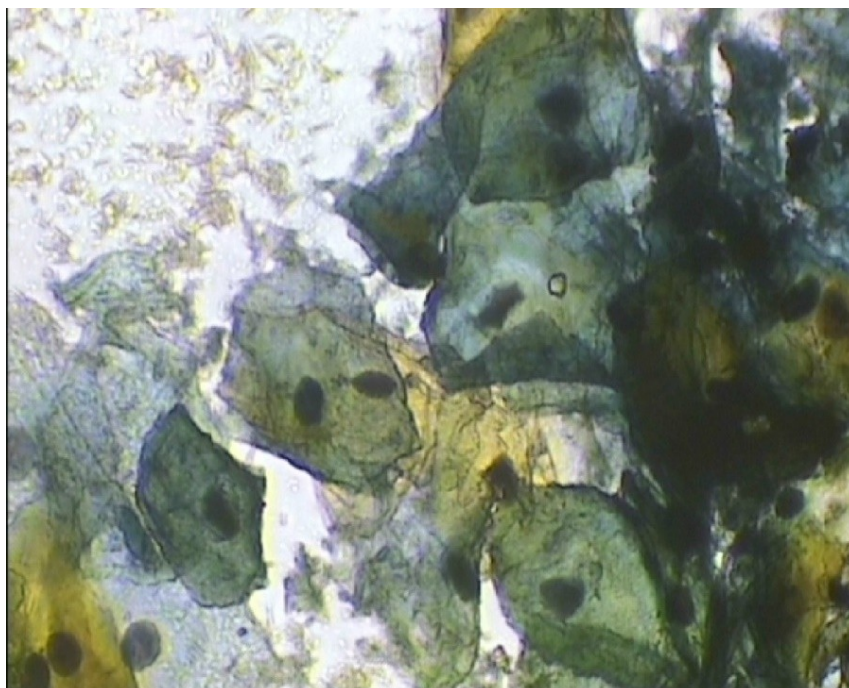


Рисунок 5.2 – Кольпоцитограма вагітної жінки групи ЩН2. Навікулярний тип (сприятливий). КІ 4 % та ЕІ 3 %. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В.Руденко. х 600

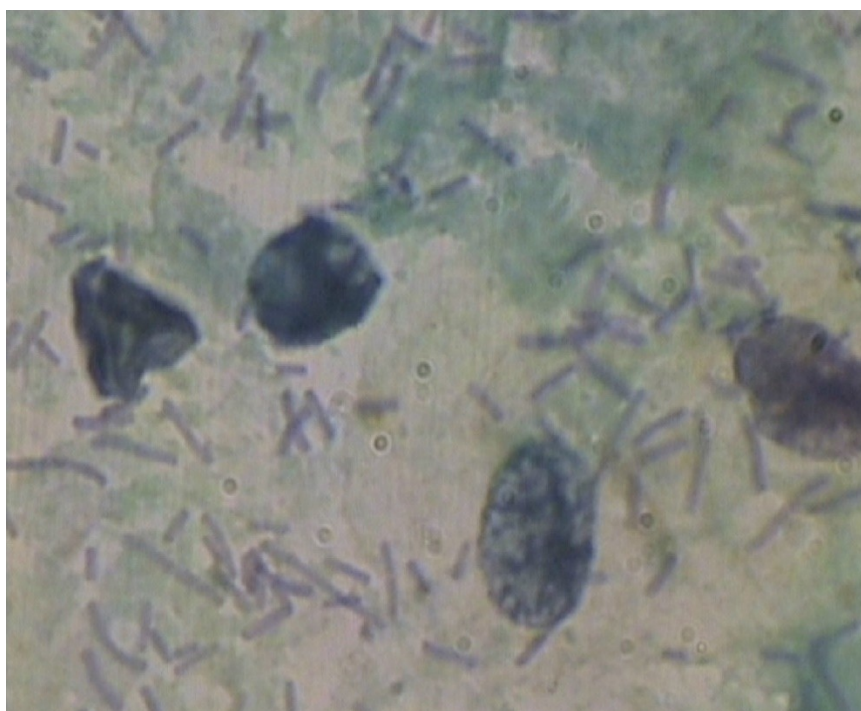


Рисунок 5.3 – Кольпоцитограма вагітної жінки групи ЩН2. Цитолітичний тип, (сприятливий). Наявність великої кількості лактобактерій та «голих» ядер, КІ 0 % та ЕІ 0 %. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В.Руденко. х 600

Несприятливим преко́рніфікаційний тип мазка вважають при КІ більше 20 % та ЕІ більше 14 % (рис.5.4), що може свідчити про помірну загрозу переривання вагітності. Такий тип мазка нечасто зустрічається у всіх групах, хоча і частіше в підгрупах основної групи, проте без статистичної різниці.

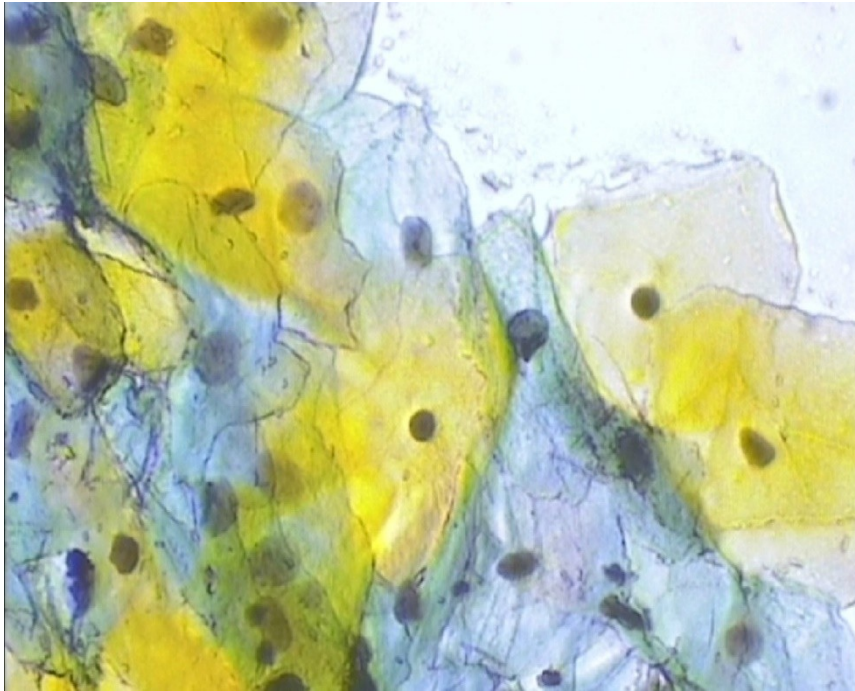


Рисунок 5.4 – Кольпоцитограма вагітної жінки групи ІЦН1. Преко́рніфікаційний тип (несприятливий), наявність переважно поверхневих клітин з КІ 37 % та ЕІ 35 %, навікулярні клітини відсутні, помірна загроза переривання вагітності. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В.Руденко. х 600.

До найбільш несприятливих відносять гіперестрогенний корніфікаційний тип мазка (рис. 5.5), для якого характерним є переважання поверхневих клітин, високі значення індексів КІ та ЕІ (вище 50 %). Цей тип, який свідчить про виражену загрозу переривання вагітності, викликану гіперестрогенемією на тлі недостатності прогестерону, відмічено у 17,4 % жінок групи ІЦН1 та 10,9 % - ІЦН2 (проти 10,9 % в контрольній групі,  $p < 0,05$  для обох значень).

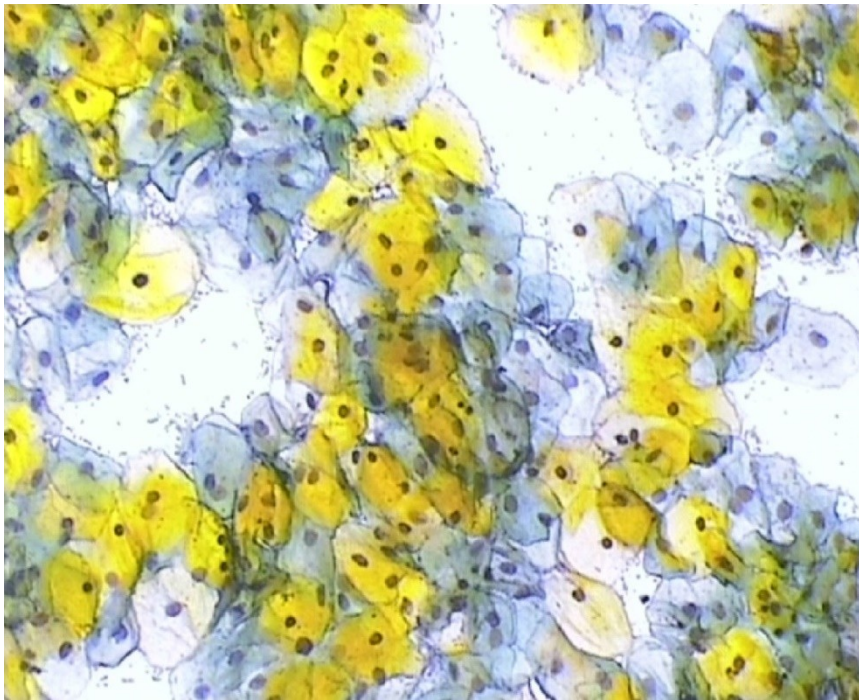


Рисунок 5.5 – Кольпоцитограма вагітної жінки групи ЩН1. Корніфікаційний тип (несприятливий), поверхневі клітини з КІ більше 50 % та ЕІ більше 50 %, виражена загроза переривання вагітності. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В.Руденко. х 400.

На сучасному етапі патогенез акушерських ускладнень та перинатальних втрат розглядається з позицій генетичної детермінованості. Проводяться спроби пов'язати гормональні порушення з наявністю несприятливих поліморфізмів генів, відповідальних за гормональний гомеостаз. Однак результати досліджень неоднозначні і часто суперечливі.

Збереження вагітності залежить не тільки від рівня естрогену та гестагену в організмі матері, а і від експресії їх рецепторів у клітинній тканині. Вважають, що естрадіол стимулює новоутворення власних рецепторів, а також рецепторів прогестерону. Прогестерон, навпаки, пригнічує експресію власних рецепторів та рецепторів естрадіолу [194].

Прогестерон здійснює свій вплив на клітини через рецептори А та В. Ген прогестерону знаходиться у хромосомі 11q22–23. Одним із поліморфних варіантів гена прогестерону є ген PROGINS [153]. На сьогоднішній день роль генетичних факторів у розвитку акушерсько-гінекологічної патології

недостатньо вивчена. Відкритим залишається питання ролі гена *PROGINS* в генезі повторних репродуктивних втрат [113, 145].

Цілий ряд біологічних ефектів в організмі опосередкований естрогенами, найбільш активним з яких є естрадіол, який відіграє важливу роль у жіночій репродуктивній системі, зокрема у настанні та розвитку гестації. Докази свідчать про те, що поліморфізм гена рецептора естрогену *ER* може впливати на різноманітні естроген-залежні шляхи, ймовірно, впливаючи на судинний тонус і кровотік, що, як наслідок, може призводити до втрат вагітності. Цей опосередкований естрогеном вплив головним чином пов'язаний зі структурним доменом зв'язування *ER- $\alpha$*  та *ER- $\beta$*  з ДНК. Хоча багато дослідників вивчали роль поліморфізму гена *ER* у репродуктивних втратах [68, 126, 135, 144], системних досліджень все ще бракує.

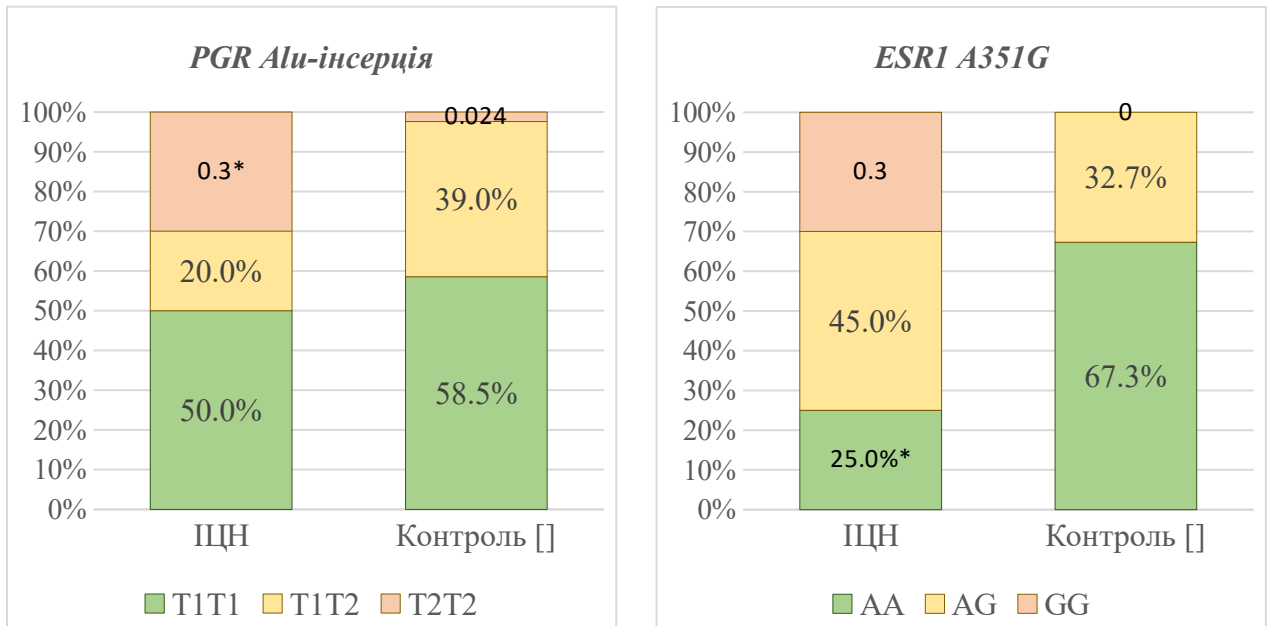
Деякими авторами проводились дослідження впливу сполучення генетичних поліморфізмів гену рецептору естрогену та гену рецептору прогестерону з повторними репродуктивними втратами [151]. Українськими дослідниками проводились молекулярно-генетичні дослідження поліморфного варіанта *PROGINS* гену рецептора прогестерону та зв'язок з поліморфізмом гену *ESR1* з ранніми репродуктивними втратами [14]. Було показано зростання ризику переривання вагітності за наявності T2 алеля гену *PROGINS*, який підвищувався при комбінації алеля з T2 мутантними алелями гена *ESR1*.

Серед публікацій останніх років відсутні дослідження зв'язку поліморфізмів генів *PROGINS* та *ESR1* з ІЦН та несприятливими наслідками вагітності на її тлі, що спонукало нас до проведення досліджень у цьому напрямку.

За отриманими результатами встановлено, що розподіли за досліджуваними поліморфізмами генів у групі вагітних з ІЦН відрізнялися від розподілів у жіночій популяції України (рис. 5.6). Контрольні групи взято з літературних джерел інших досліджень: за *Alu*-інсерцією гену *PGR* (*PROGINS*) у дослідженні 2021 р. Корнацької А.Г. та співавт. [117], за



поліморфізмом *ESR1* (A351G rs9340799) – у праці Поліщук О.В. та співавт. 2018 р. [143].



Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи контролю ( $p < 0,05$ )

Рисунок 5.6 – Розподіл пацієток з ІЩН за поліморфізмами генів рецепторів стероїдних гормонів *PGR* та *ESR1* (контроль взято з літературних джерел для жіночої популяції України)

За нашими даними гомозиготний варіант поліморфізму *PGR* (Alu-інсерція T2T2) у пацієток з ІЩН зустрічався з частотою, що більше ніж у 10 разів перевищувала відповідне значення в контролі (30,0 % проти 2,4 %,  $p < 0,05$ ). Що стосується поліморфізму гену *ESR1* (A351G), то його мутантні варіанти (алель G) при ІЩН зустрічались достовірно частіше ніж в контролі (75,0 % проти 32,7 %,  $p < 0,05$ ). При цьому у третини пацієток з ІЩН відмічено гомозиготний варіант поліморфізму GG, який взагалі не зустрівся в контролі.

Більш детальний аналіз розподілу варіантів генів *PGR* та *ESR1* у групах пацієток з ІЩН залежно від результатів вагітності також виявив деякі особливості у жінок з втратами вагітності (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Порівняння частот розподілу варіантів генів *PGR* та *ESR1* у групах пацієнток з ІЦН

Ген (поліморфізм) генотип, алель	Група ІЦН1		Група ІЦН2	
<b><i>PGR</i> (Alu-інсерція):</b>				
T1T1	3	30,0*	7	70,0
T1T2	4	40,0	2	20,0
T2T2	3	30,0	1	10,0
Алель T1	7	70,0	9	90,0
Алель T2	7	70,0*	3	30,0
<b><i>ESR1</i> (A351G rs9340799):</b>				
AA	2	20,0	3	30,0
AG	4	40,0	5	50,0
GG	4	40,0	2	20,0
Алель A	6	60,0	8	80,0
Алель G	7	80,0		70,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи ІЦН2 ( $p < 0,05$ )

Так у групі ІЦН1 дикий алель T1 поліморфізму PROGINs в гомозиготній формі (генотип T1T1) зустрічався із суттєво меншою частотою, ніж у групі ІЦН 2 (30,0 % проти 70,0 %,  $p < 0,05$ ), мутантний алель T2 в гомозиготній формі відмічено у 3 рази частіше (30,0 % проти 10,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), загалом алель T2 зустрічався у 2,3 разу частіше (70,0 % проти 30,0 %,  $p < 0,05$ ).

У розподілах за поліморфізмом A351G *ESR1* достовірної різниці не виявлено, хоча гомозиготний варіант мутантного алелю G у пацієнток групи

ЩН1 зустрічався у 2 рази частіше, але враховуючи малочисельність груп ця різниця не була достовірною.

Для визначення міжгенної взаємодії генів рецепторів естрогену і прогестерону визначали сполучення поліморфних варіантів досліджуваних генів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння частот розподілу за комбінаціями поліморфних варіантів генів *PGR* та *ESR1* у групах пацієток з ЩН

Генотип генів <i>PGR</i> + <i>ESR1</i> , алелі	Група ЩН1		Група ЩН2	
T1T1+ AA	1	10,0	3	30,0
T1T1+ AG	1	10,0	3	30,0
T1T1+ GG	1	10,0	1	10,0
T1T2+ AA	1	10,0	-	-
T1T2+ AG	3	30,0	2	20,0
T2T2+ GG	3	30,0	1	10,0
Алелі T1+A	6	60,0	9	80,0
T2+G	6	60,0	3	30,0

Примітка. статистична достовірність різниці між групами ЩН1 та ЩН2 ( $p > 0,05$ )

З 9 можливих комбінацій у наших дослідженнях спостерігалось 6. За нашими даними до найбільш сприятливих асоціацій можна віднести T1T1+ AA та T1T1+ AG, кожна з яких серед жінок з групи ЩН2 зустрічалась у 3 рази частіше, відносно пацієток групи ЩН 1. Найбільш несприятливим виявилось сполучення T2T2+ GG, частота якого у підгрупі ЩН1 склала 30,0 % проти 10,0 % у групі ЩН2. Сполучення алелів T2+G також є несприятливим і відмічено у 2 рази частіше у вагітних з групи ЩН1 (60,0 % проти 30,0 % у групі ЩН2).

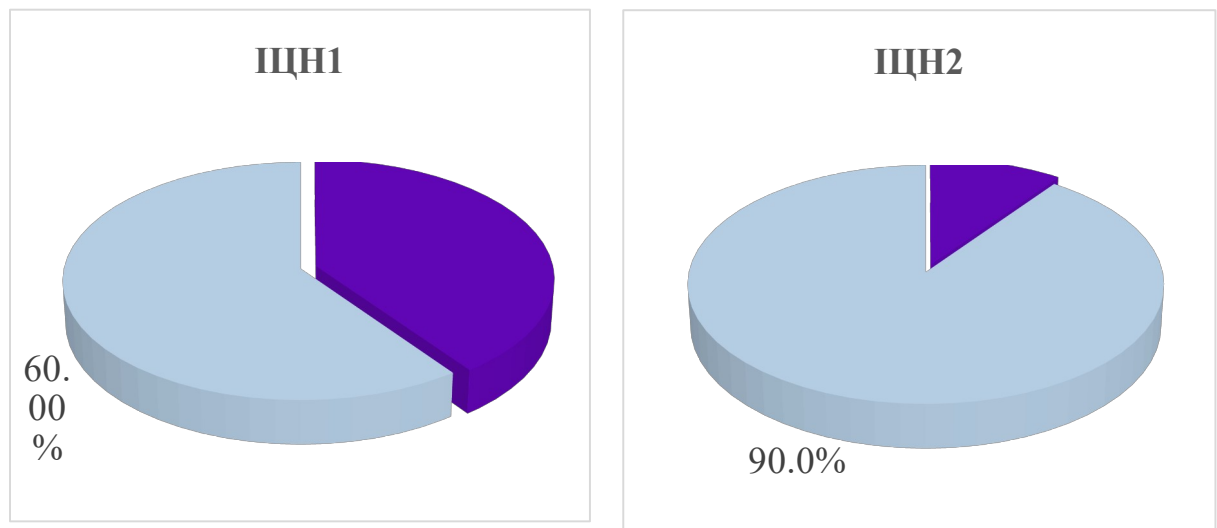
Згідно з сучасними уявленнями, як фізіологічні, так і патологічні процеси є результатом складних взаємодій генетичних (поліморфізм генів-кандидатів) та епігенетичних факторів (рівень метилювання ДНК, модифікації гістонових білків, мікроРНК). Предметом епігенетики є вивчення успадкування активності генів, не пов'язаної зі зміною первинної структури ДНК, що входить до їх складу. Епігенетичні зміни спрямовані на адаптацію організму до умов його існування, що змінюються. Усі модифікації є оборотними і для кожної існують ферменти, які її встановлюють чи виключають [193].

Метилювання ДНК - найбільш важлива епігенетична модифікація, що активно вивчається. Експериментальні дані показують, що метилювання ДНК є захисним механізмом, що пригнічує значну частину геному чужорідної природи (віруси та ін.). Профіль метилювання - активування або пригнічення - змінюється залежно від факторів середовища. Вплив метилювання ДНК на структуру хроматину має велике значення для розвитку і функціонування здорового організму, щоб пригнічувати значну частину геному чужорідного походження, тобто репліковані елементи, що переміщуються, вірусні та інші повторювані послідовності. Гіперметилювані острівці викликають інактивацію гена, що порушує взаємодію регуляторних білків з промоторами. Метилювання ДНК дуже впливає на експресію генів і, зрештою, на функцію клітин, тканин і організму загалом. Встановлено пряму залежність між високим рівнем метилювання ДНК та кількістю репресованих генів. До найважливіших факторів, що впливають на епігеном, відносяться харчування, фізична активність, токсини, віруси, іонізуюча радіація та ін. До захворювань, де порушення генної регуляції є частиною патогенезу, на теперішній час відносять деякі види пухлин, цукровий діабет, ожиріння, бронхіальну астму, дегенеративні та інші хвороби [72, 109, 112, 128].

Деякими дослідниками вивчався зв'язок гіперметилювання промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1) з онкологічною, кардіологічною, метаболічною патологією, механізмами старіння [97, 115].

За отриманими нами даними у 5 (25,0 %) спостерігалось гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1), тоді як за даними літературних джерел у популяції ця частка складає біля 2 %.

Порівняння показників у групах пацієток залежно від результатів вагітності (рис. 5.7), показало, що у жінок з ІЦН при несприятливому завершенні вагітності (група ІЦН1) частота гіперметилування промоторної ділянки гену ESR1 у 4 рази перевищувала таку у групі ІЦН2 (40,0 % проти 10,0 %,  $p < 0,05$ ).



■ - гіперметилування

Рисунок 5.7 – Частота гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1) у вагітних з ІЦН залежно від закінчення вагітності

Такі зміни епігенетичної регуляції (висока частота гіперметилування промоторної ділянки гену ESR1), в свою чергу, вказують на порушення гормонально-рецептивної взаємодії і можуть бути маркером несприятливих наслідків вагітності при ІЦН.

Отже, несприятливе закінчення вагітності при ІЦН певною мірою обумовлено порушеннями гормонального статусу вже з ембріонального періоду гестації (7-8 тижнів), що проявляється зниженням прогестерону та естрадіолу та їх співвідношення в бік гіперестрогенемії, зниженням плацентарного лактогену та зростанням кортизолу. Відмічено зниження темпів росту стероїдних гормонів, особливо гормону прогестерону, в динаміці вагітності до раннього фетального періоду (11-12 тижнів), що призвело до подальшого поглиблення дисбалансу прогестерон-естрадіол. Ще більш виразним стало підвищення рівня кортизолу (на 30 % відносно контролю).

Гормональна кольпоцитологія підтверджує прогестероново-естрогеновий дисбаланс: у 23,5 % пацієток виявляється найбільш несприятливий корніфікаційний тип мазка, який свідчить про загрозу переривання вагітності, викликану гіперестрогенемією на тлі недостатності прогестерону. Маркером несприятливого закінчення вагітності при ІЦН може бути мазок цитолітичного типу, який зустрічався в 4 рази частіше.

Наявність у вагітної мутантного алелю T2 поліморфізму *PGR* (Alu-інсерція) та комбінації гомозиготних генотипів T2T2+ GG поліморфних варіантів генів *PGR*(Alu-інсерція) та *ESR1*(A351G rs9340799) можуть бути маркерами високого ризику несприятливого закінчення вагітності при ІЦН. Окрім того, зміна експресії генів може бути обумовлена епігенетичними порушеннями, а саме метилюванням генів: гіперметилювання промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (*ESR1*) виявлено у 40 % жінок з ІЦН та втратами вагітності у II триместрі або передчасними пологами, що у 4 рази перевищує показник жінок з ІЦН та нормальним закінченням вагітності.

## Розділ 6

**ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ЗАКІНЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ  
ПРИ ІЦН**

Однією з найважливіших проблем сучасного акушерства та перинатології лишається невиношування вагітності. Роль цієї багатофакторної патології визначається її соціальною та медичною значимістю. Важливе місце у перериванні вагітності посідає цервікальний фактор. Частота істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) зростає з віком, акушерськими та пологовими ускладненнями [1]. Поширеність та тяжкі перинатальні наслідки ІЦН визначають інтерес до вивчення факторів ризику даної патології. Цій проблемі присвячено багато робіт, як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників, якими показана значимість обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, невиношування вагітності, зокрема звичного, інфекційної патології, травм шийки матки, недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [3-7]. Однак дослідження, пов'язані з вивченням ризику несприятливих наслідків вагітності у пацієнок з ІЦН, поодинокі, а їх висновки суперечливі і несистематизовані. Розуміння особливостей перебігу вагітності у жінок з ІЦН, яка закінчилась викиднем або передчасними пологами, дозволить надавати диференційовану медичну допомогу пацієнткам з ІЦН не тільки на підставі доказової медицини, а й персоналізовано, враховуючи індивідуальні особливості анамнезу та теперішньої гестації. Це дасть наукове обґрунтування вибору активної тактики ведення вагітності, яка дозволить виконати діагностику, профілактичні та лікувальні заходи своєчасно, а отже, більш ефективно. До активних методів ведення вагітності жінок з ІЦН та ризиком ІЦН відносять профілактичну терапію прогестероном [22, 29, 38, 41, 91, 99], динамічну ультразвукову цервікометрію [9-11], профілактичний вагінальний та абдомінальний серкляж [3, 4, 12, 13]. Визначення показань та обсягу надання

медичної допомоги пацієнткам з ІЦН, високим ризиком невиношування та передчасних пологів дозволить досягти кращих перинатальних результатів.

Також деякі дослідники роблять спроби оцінити ефективність трансвагінального серкляжа, яка за різними даними варіює у досить широких межах. Доведено, що в першу чергу ця ефективність залежить від клінічної ситуації. Так, найнижчою є ефективність екстренного серкляжа після 18 тижнів вагітності. За даними деяких дослідників негативними факторами можуть бути надмірна вага жінки, кровотечі, хоріамніоніти, відшарування плаценти, тяжка прееклампсія, інфікування.

Враховуючи вищевикладене, однією з задач нашого дослідження ми обрали визначення на основі проведеного комплексного обстеження факторів ризику та побудову алгоритму прогнозування несприятливих наслідків вагітності при ІЦН.

Проведене комплексне проспективне дослідження дозволило виділити ряд показників, які можна вважати факторами ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН і потенційними кандидатами на використання при прогнозуванні такого результату в пацієток з ІЦН.

Підрахунок відношення шансів (ВШ) дозволив виділити низку медико-соціальних факторів ризику (табл. 6.1) з достовірним ВШ, серед яких найбільш значимими виявились (у порядку зменшення ВШ): наявність ознак нДСТ (ВШ= 5,54), інфекційних захворювань сечовидільної системи (ВШ= 5,26), захворювань серцево-судинної системи (ВШ= 4,47).

Серед показників акушерсько-гінекологічного анамнезу (табл.6.2) найвищим ВШ виділялись показники: наявність 2-х і більше внутрішньоматкових втручань з розширенням цервікального каналу (ВШ= 5,93) і самовільних викиднів в анамнезі (ВШ= 4,67).

Проведені генетичні та епігенетичні дослідження дозволили виділити 2 значимих показника (табл. 6.3): носійство (Alu-інсерція) алелі T2 поліморфізму гену PGR (ВШ= 4,78) та гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ВШ= 5,08)



Таблиця 6.1

Медико-соціальні фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

Фактор	P1	P2	ВШ	ДІ
Вік старше 35 років	79,4	54,3	3,24	1,18; 8,93
Хвороби сечовидільної системи	44,1	15,2	4,4	1,54; 12,59
Захворювань серцево-судинної системи	35,3	10,9	4,47	1,40; 14,34
Синдром вегетативної дисфункції	41,2	15,2	3,90	1,36; 11,20
Ознаки нДСТ	76,5	37,0	5,54	2,05; 14,97
Перенесені дитячі інфекції	61,8	37,0	2,76	1,10; 6,68
Часті ГРВІ	52,9	23,9	3,58	1,38; 9,30
Інфекційні захворювання сечовидільної системи	44,1	13,0	5,26	1,38; 9,30

Примітки: P1 – частота фактору у групі ІЦН1 (несприятливі наслідки вагітності); P2 – частота фактору у групі ІЦН2 (сприятливий результат вагітності); ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал ВШ.

Таблиця 6.2

Акушерсько-гінекологічні фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

Фактор	P1	P2	ВШ	ДІ
Цервікальна ектопія	47,1	23,9	2,83	1,09; 7,35
Хронічний ендометрит/сальпінгофорит	26,5	8,7	3,78	1,05; 13,56
2 і більше внутрішньоматкових втручань з розширенням цервікального каналу	41,2	13,0	4,67	1,56; 13,97
Самовільні викидні в анамнезі	47,1	13,0	5,93	1,99; 17,64

Примітки: P1 – частота фактору у групі ІЦН1 (несприятливі наслідки вагітності); P2 – частота фактору у групі ІЦН2 (сприятливий результат вагітності); ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал ВШ.

Таблиця 6.3

Генетичні та епігенетичні фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

Фактор	P1	P2	ВШ	ДІ
Алель T2 поліморфізму гену PGR (Alu-інсерція)	67,7	30,4	4,78	1,84; 12,41
гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена $\alpha$ (ESR1)	38,2	10,9	5,08	1,59; 16,16

Примітки: P1 – частота фактору у групі ІЦН1 (несприятливі наслідки вагітності); P2 – частота фактору у групі ІЦН2 (сприятливий результат вагітності); ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал ВШ.

Вивчення перебігу теперішньої вагітності залежно від її результатів дозволила виділити найбільш значимі фактори ризику (табл.6.4). Найбільш суттєвим маркером у I-ій половини гестації виявилось ускладнення загрозою переривання (ВШ=5,01) і ще більш значимо - загроза передчасних пологів (ВШ=10,00). Суттєвим фактором є загострення інфекції сечостатевої сфери (ВШ=3,63) та наявність гестаційного діабету (ВШ=4,41).

Таблиця 6.4

Показники перебігу теперішньої вагітності як фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

Фактор	P1	P2	ВШ	ДІ
Загроза переривання вагітності	79,4	43,5	5,01	1,82; 13,84
Загроза передчасних пологів	73,5	21,7	10,00	3,55; 28,15
Загострення інфекції сечостатевої сфери	58,8	28,3	3,63	1,42; 9,26
Гестаційний діабет	23,5	6,5	4,41	1,07; 18,13

Примітки: P1 – частота фактору у групі ІЦН1 (несприятливі наслідки вагітності); P2 – частота фактору у групі ІЦН2 (сприятливий результат вагітності); ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал ВШ.

До гормональних факторів ризику несприятливого закінчення вагітності при ІЦН віднесено зниження рівня основного статевого гормону вагітності прогестерону та підвищення рівня гормону стресу кортизолу (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Показники лабораторних обстежень як фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

Фактор	P1	P2	ВШ	ДІ
Знижений рівень прогестерону в 7-8 тижнів гестації (< 40 нмоль/л)	29,4	10,9	3,42	1,04; 11,18
Знижений рівень прогестерону в 11-12 тижнів гестації (< 45 нмоль/л)	38,2	10,9	5,08	1,60; 16,16
Підвищений рівень кортизолу в 7-8 тижнів гестації (> 300 нмоль/л)	58,8	34,8	2,68	1,07; 6,68
Підвищений рівень кортизолу в 11-12 тижнів гестації (> 400 нмоль/л)	64,7	32,6	3,78	1,49; 9,65

Примітки: P1 – частота фактору у групі ІЦН1 (несприятливі наслідки вагітності); P2 – частота фактору у групі ІЦН2 (сприятливий результат вагітності); ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал ВШ.

Найбільш значимими виявились показники: зниження рівня прогестерону в 11-12 тижнів гестації < 45 нмоль/л (ВШ=5,08) та підвищення рівня кортизолу в 11-12 тижнів гестації > 400 нмоль/л (ВШ=3,78).

Отже, за результатами проведених комплексних досліджень ми виділили 22 фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН. Для оцінки внеску кожного фактору додатково до ВШ ми розраховували інформативність (I) за формулою дивергенцій Кульбака. У таблиці 6.6 ми розташували показники за зменшенням ВШ і інформативності. В обох випадках на вершині списку з великим відривом від останніх показників

закономірно опинився фактор «Загроза передчасних пологів». Оскільки цей показник сам по собі вказує на високий ризик несприятливого закінчення вагітності, його виключили з побудови прогностичної моделі. Другу - третю позиції за інформативністю Кульбака посіли показники «Ознаки нДСТ» та «Самовільні викидні в анамнезі» (за шкалою ВШ це позиції 3-2). Загалом 12 показників (не рахуючи фактор «Загроза передчасних пологів») отримали оцінку інформативності 80 і вище, саме ці показники і відібрано для побудови прогностичної моделі. Як бачимо серед цих показників найбільш значимою виявилась наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. До відібраних показників увійшли анамнестичні дані (самовільні викидні та внутрішньоматкові втручання), генетичні фактори, інфекційні захворювання, загроза переривання вагітності та гормональні показники (зниження рівня прогестерону, підвищення концентрації кортизолу в крові в 11-12 тижнів вагітності), що відповідає загальноприйнятій концепції ІЦН.

Таблиця 6.6

## Порівняльний розподіл показників за зменшенням ВШ

ПН	Фактори за зменшенням ВШ	ВШ	Фактори за зменшенням інформативності	I
1	2	3	4	5
1	16. Загроза передчасних пологів	10	16. Загроза передчасних пологів	259,09
2	12. Самовільні викидні в анамнезі	5,93	5. Ознаки нДСТ	146,89
3	5. Ознаки нДСТ	5,54	12. Самовільні викидні в анамнезі	132,16
4	8. Інфекційні захворювання сечовидільної системи	5,26	13. Алель T2 поліморфізму гену PGR (Alu-інсерція)	127,03
5	14. Гіперметилування ESR1	5,08	15. Загроза переривання вагітності	125,56
6	20. Рівень прогестерону в 11-12	5,08	8. Інфекційні захворювання	112,36

	тижн. < 45 нмоль/л)		сечовидільної системи	
--	---------------------	--	-----------------------	--

Закінчення табл.6.6

1	2	3	4	5
7	15. Загроза переривання вагітності	5,01	14. Гіперметилування ESR1	96,03
8	13. Алель T2 поліморфізму гену PGR (Alu-інсерція)	4,78	20. Рівень прогестерону в 11-12 тижн. < 45 нмоль/л)	96,03
9	11. 2 і більше внутрішньоматк. втручань з розширенням цервікального каналу	4,67	11. 2 і більше внутрішньоматк. втручань з розширенням цервікального каналу	94,62
10	3. Захворювань серцево-судинної системи	4,47	2. Хвороби сечовидільної системи	93,00
11	18. Гестаційний діабет	4,41	22. Рівень кортизолу в 11-12 тижнів гестації > 400 нмоль/л	92,86
12	2. Хвороби сечовидільної системи	4,4	17. Загострення інфекції сечостатевої сфери	85,13
13	4. Синдром вегетативної дисфункції	3,9	7. Часті ГРВІ	80,25
14	10. Хронічний ендометрит/сальпінгоофорит	3,78	3. Захворювань серцево-судинної системи	79,22
15	22. Рівень кортизолу в 11-12 тижнів гестації > 400 нмоль/л	3,78	4. Синдром вегетативної дисфункції	76,97
16	17. Загострення інфекції сечостатевої сфери	3,63	1. Вік старше 35 років	64,14
17	7. Часті ГРВІ	3,58	18. Гестаційний діабет	54,85
18	19. Рівень прогестерону в 7-8 тижнів гестації < 40 нмоль/л	3,42	6. Перенесені дитячі інфекції	54,57
19	1. Вік старше 35 років	3,24	9. Цервікальна ектопія	52,50
20	9. Цервікальна ектопія	2,83	10. Хронічний ендометрит/сальпінгоофорит	51,43
21	6. Перенесені дитячі інфекції	2,76	21. Рівень кортизолу в 7-8 тижнів гестації > 300 нмоль/л	51,26
22	21. Рівень кортизолу в 7-8	2,68	19. Рівень прогестерону в 7-8	49,21

	тижнів гестації > 300 нмоль/л		тижнів гестації < 40 нмоль/л	
--	-------------------------------	--	------------------------------	--

Примітка. ПН – порядковий номер

Відповідно до обраного для побудови алгоритму прогнозування Байєсівського підходу для вибраних факторів ризику розраховуються прогностичні коефіцієнти (ПК) і формується диференціально-прогностична таблиця (ДПТ), у якій показники, що задіяні в алгоритмі прогнозування (табл. 6.7), розташовані за зниженням інформативності.

Як видно з таблиці, кожен фактор отримує два ПК: зі знаком «плюс», що свідчить збільшення ризику за наявності цього фактору, та негативний, який відповідає меншому ризику при відсутності даного фактору, у конкретної пацієнтки, для якої виконується прогнозування.

Крім ПК при роботі алгоритму прогнозування використовуються 2 прогностичних пороги, які були обрані нами як  $a_1 = +10$  та  $a_2 = -10$ .

Алгоритм прогнозування застосовується наступним чином. Показники з ДПТ розглядаються за порядком і розраховується сума відповідних ПК (при наявності фактора ризику сума зменшується, при його відсутності збільшується). Якщо сума ПК досягає прогностичного порога  $a_1$  розрахунки припиняються і результат прогнозування «високий ризик несприятливих наслідків вагітності», якщо сума досягає від'ємного порога  $a_2$  – результат «низький ризик несприятливих наслідків вагітності». У випадку, коли розглянуті всі показники, а прогностичні пороги так і не досягнуті, результат вважається невизначеним.

Для перевірки точності роботи створеного алгоритму провели його тестування на 30 вагітних з ПЦН. Отримали результати прогнозування: 16 пацієнток - «високий ризик несприятливих наслідків вагітності», 2 – результат невизначений, 12 - «низький ризик несприятливих наслідків вагітності». Подальше спостереження за жінками виявило наступне (рис. 6.1). Прогноз підтвердився у 27 жінок (у 13 жінок з високим ризиком вагітність завершилась передчасними пологамі, всі 12 жінок з низьким ризиком та 2 жінки з невизначеним прогнозом народили в термін). Не

виправдався прогноз у 3 пацієток з прогнозовано високим ризиком, які народили в термін. Отже, точність алгоритму склала 90,0 %, чутливість – 81,3 % (3 хибнопозитивних результати), специфічність – 100 % (відсутність хибнонегативних результатів).

Таблиця 6.7

Диференційно-прогностична таблиця для прогнозування неефективності лікування ІЦН

Фактор ризику	Наявність	ПК
1. Ознаки нДСТ	є	+1,58
	немає	-2,14
3. Самовільні викидні в анамнезі	є	+2,80
	немає	-1,08
5. Алель T2 поліморфізму гену PGR (Alu-інсерція)	є	+1,74
	немає	-1,67
7. Загроза переривання вагітності	є	+1,31
	немає	-2,19
9. Інфекційні захворювання сечовидільної системи	є	+2,65
	немає	-0,96
11. Гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена $\alpha$ (ESR1)	є	+2,72
	немає	-0,79
13. Знижений рівень прогестерону в 11-12 тижнів гестації (< 45 нмоль/л)	є	+2,72
	немає	-0,79
15. 2 і більше внутрішньоматкових втручань з розширенням цервікального каналу	є	+2,50
	немає	-0,85
17. Хвороби сечовидільної системи	є	+2,31
	немає	-0,90
19. Підвищений рівень кортизолу в 11-12 тижнів гестації (> 400 нмоль/л)	є	+1,49
	немає	-1,40
21. Загострення інфекції сечостатевої сфери	є	+1,59 н
	немає	-1,20

23.Часті ГРВІ	є	+1,73
	немає	-1,04

Примітка. ПК – прогностичний коефіцієнт

Наведемо клінічній приклад роботи алгоритму прогнозування.

Приклад. Пацієнтка К., 26 років, вагітність III, у 16 тижнів вагітності встановлено діагноз ІЦН, проведено накладення цервікального серкляжа. Нижче наведено опис проведеного розрахунку прогнозу за розробленим алгоритмом.



Рисунок 6.1 Оцінка результатів роботи алгоритму прогнозування несприятливих наслідків вагітності при ІЦН

До початку роботи сума ПК прирівнюється до 0 ( $\Sigma = 0$ ). Обираємо перший фактор з ДПТ. У пацієнтки спостерігається низка ознак нДСТ (модифікована оцінка більше 10 балів), отже сума ПК  $\Sigma$  збільшується на відповідне значення ПК ( $\Sigma = \Sigma + 1,58 = 1,58$ ), прогностичних порогів не досягнуто – продовжуємо розгляд показників з ДПТ. У жінки в анамнезі відсутні самовільні викидень, отже  $\Sigma$  зменшується на відповідне значення ПК ( $\Sigma = 1,58 = 1,58 - 1,08 = 0,50$ ), прогностичних порогів не досягнуто – продовжуємо. Генетичні дослідження не проводились, тому переходимо до показника 4. У пацієнтки діагностували загрозу переривання вагітності на



ранніх термінах ( $\Sigma = 0,50 = 0,50 + 1,31 = 1,81$ ), в анамнезі інфекційні захворювання сечовидільної системи – пієлонефрит ( $\Sigma = 1,81 + 2,65 = 4,46$ ). Показник 6 пропускаємо, наступний – рівень прогестерону у 12 тижнів склав 38 нмоль/л ( $\Sigma = 4,46 + 2,72 = 7,18$ ), порог не досягнуто. Внутрішньоматкових втручань в анамнезі жінка не відмічає ( $\Sigma = 7,18 - 0,85 = 6,33$ ). В анамнезі – сечокам'яна хвороба ( $\Sigma = 6,33 + 2,31 = 8,64$ ), сума менше порога  $a_1 = 10$ . Рівень кортизолу в 11 тижнів склав 432 нмоль/л ( $\Sigma = 8,64 + 1,49 = 10,13 > 10$ ). Поріг  $a_1$  перевищено, отже робота алгоритму припиняється, а жінка відноситься до групи високого ризику несприятливого результату вагітності. У 34 тижні вагітності відбулись передчасні пологи.

Отже, за результатами проведених комплексних досліджень та розрахунком відношення шансів ми виділили 22 фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН, до яких ввійшли окремі медико-соціальні показники, показники акушерсько-гінекологічного анамнезу, генетичні та епігенетичні фактори, гормональні показники, показники перебігу даної вагітності.

Для побудови алгоритму прогнозування було обрано Байєсовський підхід (неоднорідну послідовну процедуру А.Вальда в модифікації Е. В. Гублера, А. А. Генкина). До алгоритму прогнозування включено 12 показників з найвищою інформативністю (більше 80), розраховані прогностичні коефіцієнти і побудована диференційно-прогностична таблиця, обрані прогностичні пороги.

Проведена перевірка точності роботи створеного алгоритму прогнозування провели його тестування на 30 вагітних з ІЦН. Точність алгоритму склала 90,0 %, чутливість – 81,3 %, специфічність – 100 % (відсутність хибнонегативних результатів).

До переваг розробленого алгоритму можна віднести високу точність, чутливість і специфічність, простоту застосування, зрозумілу сутність роботи та інтерпретації результатів, можливість застосування при неповних даних (деякі показники, наприклад, генетичні можуть бути пропущені).

## Розділ 7

**ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЗВИЧНОГО  
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ  
НЕДОСТАТНОСТІ**

Звичне невиношування вагітності розглядається не лише з медико-біологічних позицій, а й лишається соціально-економічною проблемою, яка обумовлена високою перинатальною смертністю, захворюваністю та інвалідизацією передчасно народжених дітей, емоційною та фізичною травмою для матері, додатковим матеріально-фінансовим навантаженням для сім'ї та суспільства. Однією з причин невиношування вагітності визнається істміко-цервікальна недостатність, яку діагностують приблизно у 1 % вагітних, а при повторних втратах вагітності частота його зростає до 8-20 % [63].

На сьогодні не існує чітких критеріїв госпіталізації для попередження передчасних пологів при ІЦН, яка часто констатується постфактум, коли вагітність вже не вдається пролонгувати. В той же час вчасно проведені терапевтичні заходи у більшості випадків дозволяють зберегти вагітність до термінів доношеності. На жаль лише незначна частка жінок зі звичним невиношуванням і факторами ризику ІЦН своєчасно звертаються на прегравідарному етапі з метою планування вагітності, а у переважній більшості випадків комплексно обстежуються вже з ускладненнями вагітності.

ІЦН виникає через функціональний або структурний дефект ШМ внаслідок різноманітних етіологічних факторів. При цьому керовані фактори ризику підлягають обов'язковій корекції, починаючи з прегравідарного етапу і ранніх термінів вагітності.

Діагностика недостатності шийки матки ґрунтується на анамнезі безсимптомного розширення шийки матки після першого триместру з втратою вагітності у другому триместрі до 24 тижнів вагітності без перейм і

за відсутності інших патологій, таких як кровотеча, інфекція або розрив оболонки. Діагноз також можна поставити, виявивши розширення шийки матки під час фізикального огляду у II триместрі. Останнім часом коротка довжина шийки матки при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні в II триместрі використовується для передбачення, коли може бути показаний цервікальний серкляж, хоча сонографічна довжина шийки матки є скоріше маркером ризику передчасних пологів, ніж специфічною ознакою недостатності шийки матки [65, 78].

Побічно на подальший розвиток ІЦН можуть вказувати стани, що супроводжуються втратою тканини шийки матки, - ампутація, висока конізація шийки матки, коли загальна довжина ШМ не перевищує 2 см. У подібних випадках розглядається питання про доцільність проведення лапароскопічного серкляжу поза вагітністю.

На даний момент достатньої доказової бази ефективності використання песаріїв для пролонгації вагітності та покращення неонатальних наслідків немає. Висока клінічна гетерогенність груп досліджень та включення пацієнток без передчасного народження та інших факторів ризику обмежує аналіз. Причина отримання суперечливих результатів може бути у відмінності популяцій, наприклад, різна середня довжина шийки. Необхідні подальші дослідження для визначення потенційної ефективності у конкретних групах пацієнтів.

Є дві основних тактики лікування ІЦН: поза вагітністю та під час вагітності. Поза вагітності ІЦН лікується лише хірургічно накладенням серкляжа трансабдомінальним доступом. Під час вагітності окрім хірургічних методик застосовують терапію прогестероном, ліжковий режим або обмеження фізичної активності, акушерські песарії.

Структурне посилення шийки серкляжем - є ефективним методом лікування ІЦН. Анатомічні, біохімічні та клінічні дані рандомізованих досліджень та спостережень систематично рекомендують таку тактику.

Механічне посилення міцності шийки матки завдяки накладенню серкляжу дозволяє знизити частоту, кількість акушерських ускладнень, а саме:

- пролапс плодових оболонок в піхву;
- хоріонамніоніт;
- передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО);
- передчасні пологи;
- перинатальні втрати.

Одним із основних методів лікування для жінок з попередніми втратами у другому триместрі або передчасними пологами є трансвагінальний цервікальний серкляж.

Проте, дані про ефективність серкляжу, в порівнянні з відсутністю втручань або іншими методами, залишаються суперечливими.

Трансвагінальний серкляж можна накласти за допомогою методики Широкара, за якої відсепаровують сечовий міхур і шов накладають якомога ближче до внутрішнього зіву шийки матки, або за методикою МакДональда, за якої циркулярний шов на шийку без дисекції тканин (рис. 7.1). Жодні рандомізовані дослідження не порівнювали ефективність цих двох методів, але більшість обсерваційних досліджень не показують різниці, і одне припускає, що методика Широкара може бути більш ефективною саме для жінок із ожирінням [70, 96].

Показання до трансвагінального серкляжу ґрунтуються на даних анамнезу, фізикального огляду або УЗД.

Так, трансвагінальне встановлення серкляжу показане, якщо під час фізикального обстеження у другому триместрі у пацієнтки спостерігається розширення шийки матки без скорочень або інфекції [65].

Серкляж за даними анамнезу (зазвичай встановлюється між 12 і 14 тижнями вагітності): 1) при серкляжі, який було встановлено під час попередньої вагітності через безболісне розширення шийки матки у II триместрі (за показаннями УЗД або фізичного обстеження), 2) одна або

більше втрат вагітності у II триместрі в анамнезі, пов'язаних із безболісним розширенням шийки матки [American College 2014].

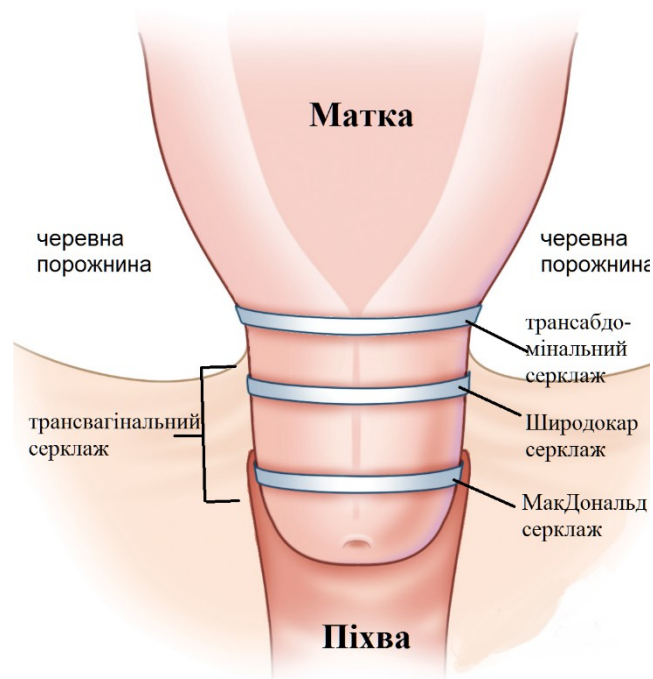


Рисунок 7.1. Місце накладання швів при трансвагінальному та трансабдоминальному серкляжі [84]

Останні дані свідчать про те, що у пацієток з 1 попередньою втратою у другому триместрі або передчасних пологів, можна проводити серійне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки безпечно з 16 до 24 тижня, при цьому серкляж накладається, лише якщо шийка матки стає коротшою за 25 мм. Використовуючи показання на основі УЗД, можна уникнути непотрібних серкляжів за анамнезом з однією попередньою втратою вагітності II триместру або передчасних пологів у більш ніж половини пацієток [84].

Ефективність трансвагінального серкляжу залежить від показань. Автори Кокранівського огляду 2017 року виявили загальний знижений ризик пологів до 34 тижнів вагітності за будь-яких показань із середнім відносним ризиком 0,77 [63]. Інші дослідження останніх років показали наступне [71, 91, 121]:

- 63% частота пологів після 28 тижнів вагітності за показами фізикального огляду показали серкляжі за наявності пролабірування плідного міхура
- частота пологів 86,2% після 32 тижнів вагітності для серкляжів, показаних за УЗД
- 86% пологів після 32 тижнів вагітності із зазначеним в анамнезі серкляжем у пацієток із 2 або більше попередніми втратами у другому триместрі.

Таким чином, показники успіху, особливо для серкляжу за показаннями УЗД та анамнезу, є досить високими. Однак для 14%, у яких ці методи все ще не дають результатів, потрібна інша стратегія лікування, якою може виступити трансабдомінальний серкляж [122].

Трансабдомінальний серкляж є методом вибору для окремих груп пацієнтів:

- звичне невиношування вагітності (2 і більше втрат вагітності у терміні гестації до 22 тижнів) або передчасні пологи на тлі ПЦН;
- вроджене (наприклад, аномалії розвитку, або геніальний інфантилізм) вкорочення шийки матки;
- набуте вкорочення шийки матки (наприклад, після глибокої конізації шийки матки та трахелектомії з приводу раку шийки матки зі збереженням матки);
- стан після невдалої спроби накладання вагінального серкляжа, або коли він був неефективним при попередній вагітності.

При трансабдомінальному серкляжі використовується абдомінальний доступ для накладення шва в шийково-матковому з'єднанні. За допомогою цього підходу серкляж може встановлюватись ближче до внутрішнього зів'язу порівняно з вагінальним доступом, забезпечуючи кращу підтримку тканин шийки матки (див.рис.1). Незалежно від того, операція виконується за допомогою лапаротомії чи лапароскопії, процедура трансабдомінального серкляжу, ймовірно, несе більше хірургічних ризиків, ніж трансвагінальний

доступ, і після його розміщення розродження виконується шляхом кесаревого розтину [169]. Серкляж можна видалити під час кесаревого розтину або залишити на місці для майбутньої вагітності.

Кесарів розтин виконується за рекомендаціями різних авторів між 37 і 39 тижнями вагітності, при цьому деякі акушери рекомендують саме 37 тижнів. Якщо пацієнтка не має подальших репродуктивних планів, тоді серкляж видаляють; інакше його можна залишити на місці для майбутньої вагітності. Наступні вагітності з абдомінальним серкляжем описані мало, але загалом сприятливі. Одне невелике дослідження 22 пацієнток із другою та третьою вагітностями з лапароскопічним абдомінальним серкляжем продемонструвало рівень виживаності новонароджених у 86% під час другої вагітності та 100% під час третьої вагітності [169].

Останні дані свідчать про те, що абдомінальний серкляж покращує неонатальні результати порівняно з повторним вагінальним серкляжем у пацієнтів, у яких один попередній вагінальний серкляж був невдалим [164]. Це свідчить про те, що встановлення повторного вагінального серкляжу, перед тим, як встановити абдомінальний серкляж, може бути занадто ризикованим.

Оскільки трансвагінальний серкляж часто є успішним, у більшості випадків трансабдомінальний підхід не слід розглядати як лікування першої лінії при ІЦН. Проте для жінок, у яких в анамнезі невдале накладення трансвагінального серкляжу, доведено, що трансабдомінальний серкляж знижує частоту передчасних пологів і ПРПО порівняно зі спробою трансвагінального серкляжа за показаннями в анамнезі [169].

Проведений систематичний огляд результатів вагітності після трансабдомінального встановлення серкляжу повідомив про виживання новонароджених у 96,5% і частоту пологів після 34 тижнів вагітності у 83% пацієнток [133].

Трансабдомінальний серкляж також можна розглядати як лікування першої лінії у пацієнтів, у яких раніше була операція на шийці матки або

деформації шийки матки, які можуть перешкоджати трансвагінальному розміщенню серкляжу.

Найпоширенішим показанням до абдомінального серкляжу сьогодні є принаймні один попередній невдалий вагінальний серкляж (незважаючи на відповідний час і розміщення вагінального серкляжа) або неможливість встановити вагінальний серкляж [138].

Трансабдомінальний серкляж можна встановити за допомогою лапаротомії або лапароскопії (або за можливості, роботизованої лапароскопії). Не було виявлено відмінностей в акушерських результатах між лапаротомією та лапароскопією [114]. Враховуючи переваги мінімально інвазивної хірургії, перевагу надають лапароскопічному підходу.

Абдомінальний серкляж можна встановити до зачаття або на ранніх термінах вагітності, як правило, до 14-16 тижнів вагітності. Лапароскопічний абдомінальний серкляж все частіше виконується до вагітності на преконцептуальному етапі, коли матка нормальних розмірів і немає загрози викидня. Автори дослідження [87] відзначили покращення акушерських результатів при розміщенні серкляжа преконцептуально порівняно з встановленням у 9 – 10 тижнів вагітності з частотою пологів на після 34 тижнів вагітності у 90% проти 74% пацієнток відповідно.

Крім того, серкляж після зачаття підвищує ризик загибелі плоду або викидня, який, за оцінками, виникає в 1,2% випадків лапароскопії та 3% лапаротомії (різниця не є статистично значущою). Вважається, що серкляж до зачаття не впливає на фертильність, при цьому у 78% лапароскопічних випадків і 74% лапаротомії досягається запланована вагітність (різниця також не є статистично значущою) [133].

Для накладення інтракорпорального шва на шийку матки зараз здебільшого використовують мерсиленову стрічку [62]. Мерсиленова стрічка з двома масивними колючими голками – це новий засіб для ефективного серкляжу шийки матки. Така нитка цілком позбавлена недоліків, які властиві шовку – а саме, зниження міцності та фрагментація.



Мерсилен є моноволоконним або плетеним стерильним хірургічним шовним матеріалом, що не розсмоктується, і виготовлений з полімеру (етилентерефталату). Емпірична молекулярна формула полімеру –  $(C_{10}H_8O_4)_n$ . Мерсилен поставляють незабарвленим (білого кольору) або забарвлюють у зелений колір (номер колірного коду – 61565). Мерсилен може мати різну товщину та довжину нитки, поставлятися у лігатурах або з голками (атравматика). Реакція тканин: шовний матеріал Мерсилен викликає мінімальну початкову запальну реакцію в тканинах з подальшою поступовою інкапсуляцією шовного матеріалу сполучною тканиною. Стрічка Мерсилен еластична в обох напрямках, при цьому її розрізання для надання необхідної форми не супроводжується порушенням її структури.

Проведені нами дослідження також показали, що накладення транвагінального серкляжу не завжди ефективно, тому ми пропонуємо трансабдомінальний серкляж лапароскопічним доступом для окремих груп пацієнток.

Загалом ми рекомендуємо наступну тактику лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю.

Основною методикою лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю, лишається накладення трансвагінального серкляжа у терміні 13-16 тижнів вагітності, проте ми рекомендуємо індивідуальний підхід із накладенням шва на шийку матки трансабдомінально у окремих випадках.

Преконцептуальне (до зачаття або у англомовній літературі «інтервальне») встановлення серкляжу лапароскопічним доступом (рис. 7.2). Рекомендується перш за все як лікування першої лінії пацієнткам, у яких накладення вагінального шва неможливе або технічно важко виконати (операція на шийці матки або її деформації). Як варіант вибору пропонується жінкам після невдалого або неефективного накладення вагінального шва при попередній вагітності.



Рисунок 7.2 – Тактика лікування невиношування вагітності на прекоцептуальному етапі

Жінкам з серкляжом при попередній вагітності та з анамнезом, обтяженим невиношуванням вагітності - спонтанним перериванням вагітності у II триместрі або ранніми передчасними пологами на тлі ПЦН, проводиться прогнозування ефективності вагінального серкляжу і в разі негативного висновку прогнозу також рекомендується трансабдомінальне розміщення шва до зачаття. При відмові жінки від трансабдомінального серкляжу до зачаття, їй рекомендується при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про встановлення трансабдомінального або трансвагінального серкляжу на ранніх термінах вагітності.

Всі жінки на прекоцепційному етапі обстежувались на наявність інфекцій сечостатевої сфери і при виявленні захворювань у стані

загострення, проводилось відповідне лікування. Також надані рекомендації по відмові від шкідливих звичок, запобіганню стресів, здоровому способу життя.

При настанні вагітності у жінки з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН в анамнезі пропонується наступна тактика (рис. 7.3).

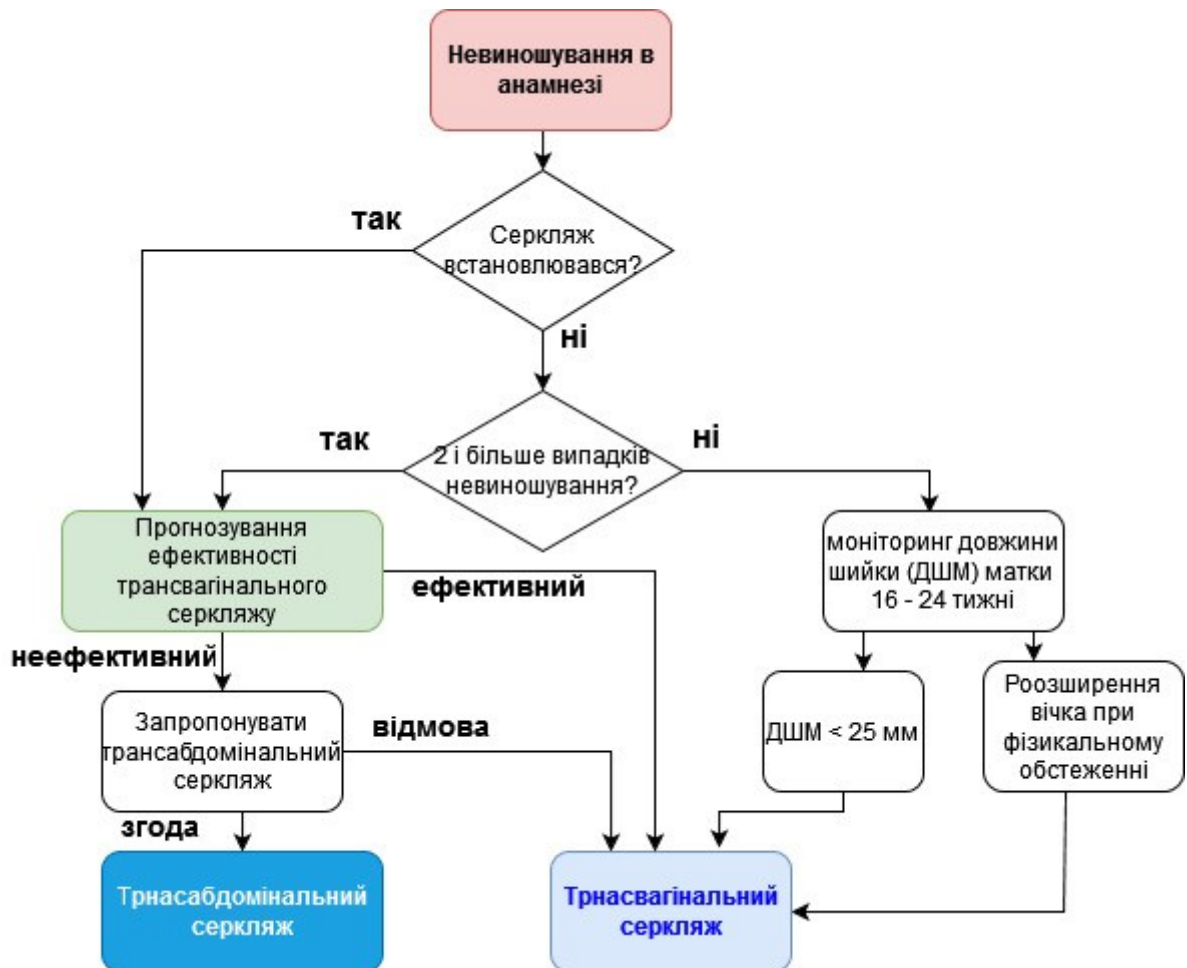


Рисунок 7.3 – Тактика лікування невиношування при ІЦН при вагітності

Якщо при попередній вагітності встановлювався вагінальний серкляж, проводиться прогнозування ефективності накладення вагінального серкляжа при цій вагітності, у разі негативного прогнозу – пропонується операція

трансабдомінального серкляжу, при відмові трансвагінальний серкляж у 12-14 тижнів вагітності.

За показаннями прогестеронотерапія (мікронізований прогестерон вагінально 200 мг до 36 тижнів вагітності). Вагітним, які мають в анамнезі 2 і більше випадків невиношування на тлі ІЦН також проводиться прогнозування і пропонується трансабдомінальний або вагінальний серкляж. Якщо в анамнезі – один випадок невиношування вагітності – здійснюється сонографічне вимірювання довжини шийки матки: при виявленні ДШМ менше 25 мм або розширенні вічка при фізикальному обстеженні більше 10 мм – трансвагінальний серкляж.

Ключовий критерій принципової можливості накладання швів на ШМ – відсутність ознак хоріоамніоніту.

При цьому необхідно виключити:

- регулярну пологову діяльність;
- ПРПО;
- активацію хронічних вірусних інфекцій;
- дисбіотичні та інфекційні зміни в статевих шляхах.

Перевірити відсутність:

- субфебрилітету (температура тіла менше 37,5 ° C);
- болючості матки та ознак внутрішньоматкової інфекції;
- страждання плода.

Отримати інформовану згоду жінки.

Методика застосування наступна.

Серкляж виконують зазвичай у 12-14 тижнів, в окремих випадках - до 24 тижнів вагітності. Усі операції у термінах понад 22 тижні повинні бути проведені в установах III рівня. Застосовується внутрішньовенна анестезія, але у кожній ситуації вид аналгезії слід вибирати індивідуально.

Серкляж повинен бути вилучений у 37 тижнів. Втручання можливе без анестезії.

На початку пологової діяльності серкляж потрібно видалити якомога раніше. При передчасних пологах та відсутності реакції на токоліз та/або підозру на запальні ускладнення показано негайне видалення серкляжу.

У разі ПРПО при відсутності клінічних ознак хоріоамніоніту можливе відкладене видалення шва на період проведення курсу профілактики РДС (48 год) у терміні до 34 тижнів.

При діагностуванні ЩН після 26 тижнів вагітності можливе встановлення акушерського песарію (поки що немає достатньої доказової бази).

Етапи трансабдомінального накладення серкляжу до та під час вагітності. Лапароскопія проводиться за звичайною методикою під ендотрахеальним наркозом. Вводиться оптика через 10-мм троакар, використовуючи трансумбілікальний розріз. Три робочі 5-мм троакари встановлюються у надлобковій ділянці та у нижньому квадранті латерально з кожної сторони. Інтраабдомінальний тиск на рівні 12 мм рт. ст. Міхурово-маткова складка розтинається в поперечному напрямку, сечовий міхур відсепаровують донизу до візуалізації перешийка. Формується таким чином невелика ділянка у передньоматковому просторі, де пізніше буде розташований сам вузол серкляжу.

Використовується мерсиленова стрічка (довжина 40 см, ширина 5 мм, з фіксованими на обох кінцях стрічки колючими голками) Цей матеріал має необхідну еластичність, апірогенність і біологічну інертність до тканин організму.

Переваги шовного матеріалу Мерсілен при використанні для накладення серкляжу:

- виріб розроблений еластичним в обох напрямках, що робить його зручним в експлуатації;
- структура стрічки не порушується під час її розрізання, необхідного для надання виробу оптимальної форми;
- мерсиленова стрічка оснащена 2 масивними колючими голками;

- цей шовний матеріал має більш високий, ніж у шовку, ступінь міцності.

Мерсиленова стрічка накладається вище кардинальних і крижово-маткових зв'язок шляхом проколювання листків широкої зв'язки матки парацервікально, на рівні внутрішнього вічка, медіальніше а. uterinae. Вкол відбувається у напрямку ззаду (з Дугласового простору) і допереду. Після цього голки відрізаються та видаляються з черевної порожнини, кінці стрічки зв'язують між собою формуючи інтракорпоральний вузол у передньоматковому просторі.

Цілісність міхурово-маткової складки над серкляжем відновлюється шляхом її ушивання розсмоктуючою лігатурою (наприклад, 2-0 монокрил). Контроль гемостазу. Десуфляція і видалення троакарів з черевної порожнини під візуальним контролем. Накладання асептичних пов'язок на троакарні рани на передній черевній стінці.

Тривалість операції у середньому біля 30-40 хвилин. Крововтрата - мінімальна, близько 20 мл. Загальна анестезія до 1 години. Перебування у стаціонарі - 1 доба. Антибіотикопрофілактика зазвичай рутинно не проводиться. УЗД інтраопераційно - контроль серцебиття ембріона (якщо операція проводиться під час вагітності у I триместрі).

Для перевірки ефективності запропонованої тактики лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю, на етапі преконцепційного консультування у жіночій консультації відібрано 30 пацієнок з анамнезом невиношування внаслідок ІЦН (27 пацієнок) або після операцій на матці – 3 жінки після трахелектомії. Жінкам після трахелектомії та двом пацієнткам з неефективним вагінальним серкляжем в попередніх вагітностях відразу було запропоновано трансабдомінальне накладення серкляжу до вагітності. За згодою операція лапароскопічним доступом проведена двом пацієнткам з анамнезом неефективного серкляжу, на момент закінчення дисертаційного дослідження вагітність у цих жінок ще не настала. У останніх 25 жінок проведено прогнозування неефективності

вагінального серкляжу, результат «високий ризик неефективності вагінального серкляжу» отримано у 7 жінок, яким теж було запропоновано прекоцепційний трансабдомінальний серкляж, на проведення якого не отримано згоди. Отже, 28 пацієнткам надано звичайні рекомендації по підготовці до вагітності та наголошено на необхідності при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про профілактичне встановлення серкляжу трансабдомінальним або трансвагінальним доступом.

У всіх 28 пацієток групи дослідження проведено спостереження від настання вагітності до її завершення.

Три пацієнтки зі станом після трахелектомії для накладення шва на шийку матки були прооперовані трансабдомінально лапароскопічним доступом у 6-9 тижнів вагітності.

Пацієнтка Р. 35 років. Стан після вагінальної трахелектомії (5 років до вагітності) з приводу CIN III. Вагітностей не було в анамнезі.

Дана вагітність самостійна. Пацієнтка була скерована для хірургічної корекції, з метою профілактики переривання вагітності у II триместрі та передчасних пологів на тлі реалізації ІЦН (набута, вторинна, органічна форма).

Пацієнтку було обстежено згідно вітчизняних наказів в повному об'ємі для планового оперативного втручання.

Перед операцією було проведено УЗД: вагітність прогресуюча 6 тижнів  $\pm$  4 дні за даними КТР, серцебиття 145 уд. за хв., довжина спроможної частини шийки матки менше 20 мм.

Оперативне втручання для накладення серкляжу проведено у 6-7 тижнів вагітності. На рисунках 7.4 і 7.5 наведено етапи операції:

Рис. 7.4. А. Розтин міхурово-маткової складки в поперечному напрямку, сечовий міхур відсепарується донизу до візуалізації перешийка.

Рис. 7.4. Б. Формування невеликої ділянки у передньоматковому просторі, де пізніше буде розташований вузол серкляжу.

Рис. 7.4. В. Накладання мерсиленової стрічки шляхом проколювання листків широкої зв'язки матки парацервікально, на рівні внутрішнього вічка, медіальніше а. uterinae, у напрямку ззаду (з Дугласового простору) і допереду вище кардинальних і крижово-маткових зв'язок.

Рис. 7.4. Г. Вкол голки з мерсиленовою стрічкою у передньоматковому просторі.

Рис. 7.4. Д. Вкол з контрлатерального боку.

Рис. 7.4. Е. Протягування мерсиленової стрічки та відсікання обох голок.

Рис. 7.4. Є. Формування інтракорпорального вузла серкляжу.

Рис. 7.4. Ж. Кінцевий вигляд серкляжу по передній стінці матки перед перитонізацією.

Рис. 7.5. А. Відновлення цілісності міхурово-маткової складки над серкляжем шляхом її ушивання розсмоктуючою лігатурою.

Рис. 7.5. Б. Кінцевий вигляд серкляжу по задній стінці матки.

Інтраопераційно проведено УЗД-контроль, з рекомендаціями пацієнтка виписана під нагляд лікаря жіночої консультації.

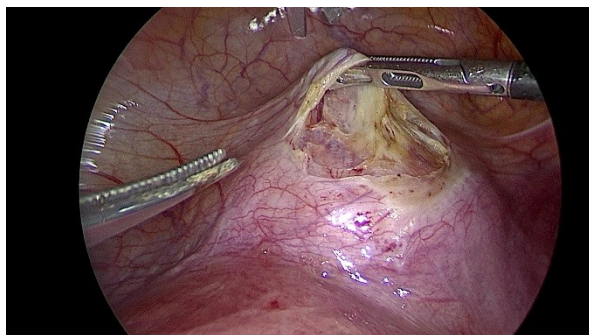
Особливості перебігу вагітності: Covid-19 у 38 тиж (легкий перебіг). Вчасні, патологічні пологи у 38-39 тиж., плановий кесарів розтин.

Мерсиленова стрічка під час операції не видалялась через бажання пацієнтки реалізувати у подальшому ще репродуктивну функцію. При огляді мерсиленова стрічка повністю епітелізувалась по задній стінці матки. Спереду вона була перитонізована міхурово-матковою складкою, та пальпувалась під пальцями у ході операції (рис. 7.6).

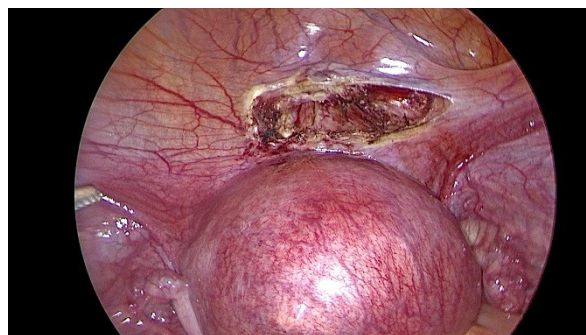
Народилась жива доношена дівчинка, 3300 г, 56 см, 8/8 балів за шкалою Апгар.

Виписана разом з дитиною на 3 добу.

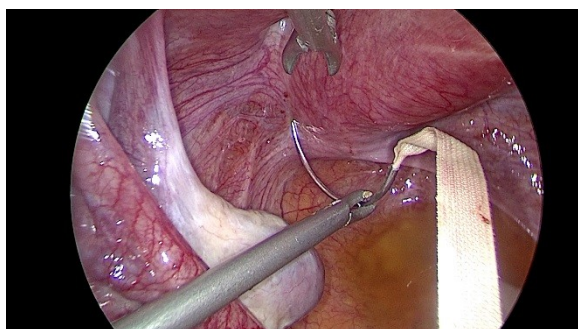




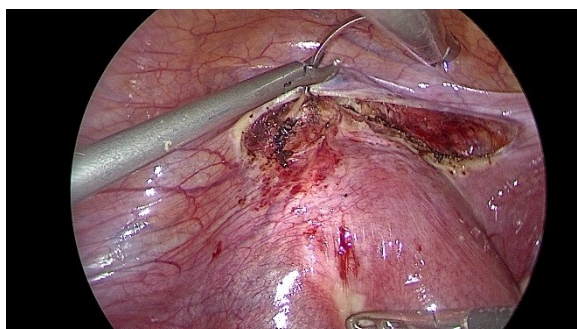
А. Розтин міхурово-маткової складки в поперечному напрямку, сечовий міхур відсепарується донизу до візуалізації перешийка



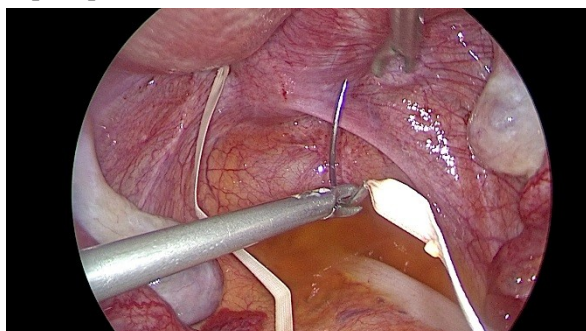
Б. Формування невеликої ділянки у передньоматковому просторі, де пізніше буде розташований вузол серкляжу.



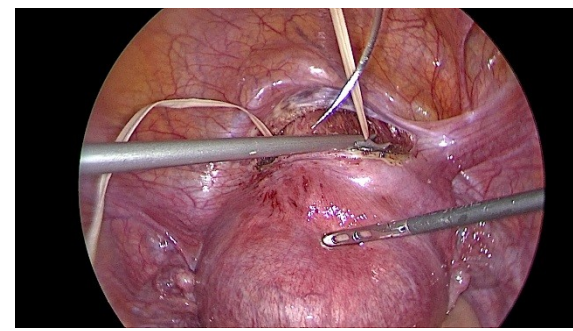
В. Накладання мерсиленової стрічки шляхом проколювання листків широкої зв'язки матки парацервікально



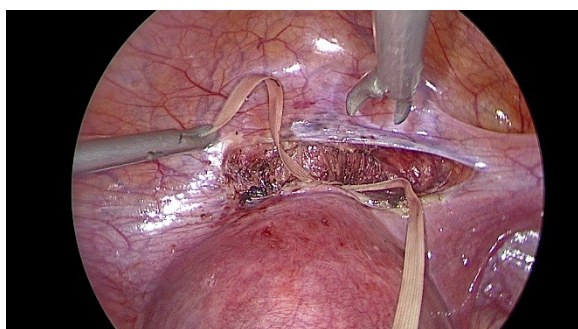
Г. Вкол голки з мерсиленовою стрічкою у передньоматковому просторі



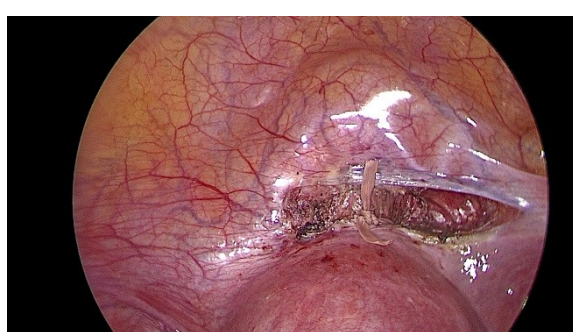
Д. Вкол з контрлатерального боку.



Е. Протягування мерсиленової стрічки та відсікання обох голок.

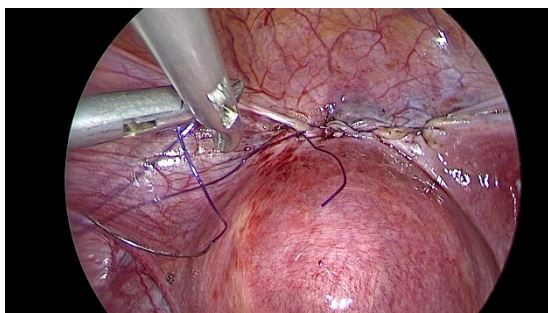


Є. Формування інтракорпорального вузла серкляжу

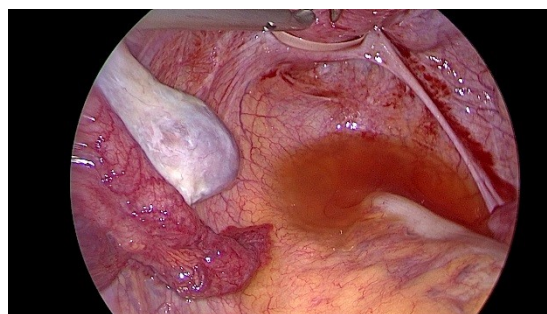


Ж. Кінцевий вигляд серкляжу по передній стінці матки перед перитонізацією

Рисунок 7.4 – Пацієнтка Р. Етапи проведення лапароскопічної операції з накладення інтракорпорального шва на шийку матки (початок)



А. Відновлення цілісності міхурово-маткової складки над серкляжем



Б. Кінцевий вигляд серкляжу по задній стінці матки

Рисунок 7.5 – Пацієнтка Р. Етапи проведення лапароскопічної операції з накладення інтракорпорального шва на шийку матки (закінчення)



А. Задня стінка матки



Б. Передня стінка матки

Рисунок 7.6 – Пацієнтка Р. Візуалізація та пальпація мерсильєнової стрічки, накладеної лапароскопічно на шийку матки при проведенні кесаревого розтину

Пацієнтка Г. 35 років. Стан після вагінальної трахелектомії (7 років до вагітності) з приводу раку шийки матки. В анамнезі три вагітності: 1 пологи, 1 штучний аборт, 1 самовільний викидень в I триместрі. Оперативне втручання для накладення серкляжу проведено у 7-8 тижнів вагітності. Вагітність проходила без особливостей, соматично не обтяжена. Вчасні,

патологічні пологи, у 37-38 тижнів, ургентний кесарів розтин (початок спонтанної пологової діяльності, I період пологів). Народилась жива доношена дівчинка, 2870 г, 50 см, 8/8 балів. Виписана з дитиною на 4 добу.

Пацієнтка Я. 33 роки. Стан після вагінальної трахелектомії (3 роки до вагітності) з приводу раку шийки матки. Вагітностей в анамнезі не було. Оперативне втручання для накладення серкляжу проведено у 8-9 тижнів вагітності. При вагітності анемія легкого ступеня, загроза передчасних пологів. Вчасні, патологічні пологи, у 37-38 тижнів, ургентний кесарів розтин (початок спонтанної пологової діяльності, I період пологів). Народилась жива доношена дівчинка, 2690 г, 7/7 балів.

Середня тривалість операції склала 35 хвилин. Усі пацієнтки мали мінімальну крововтрату ( $\leq 60$  мл), і жодна з них не потребувала інтраопераційного або післяопераційного переливання крові. Змін загального гомеостазу не відмічено (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічні показники). Післяопераційний термін перебування в лікарні становив 1 – 2 доби. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не відзначено. Жодного випадку переведення на лапаротомію не було.

У 8 вагітних жінок з невиношуванням в анамнезі при попередній вагітності накладався серкляж, а 11 - мали 2 і більше випадків невиношування в анамнезі на тлі ІЦН. Для цих 19 жінок проведено прогнозування, за яким 10 отримали результат «високий ризик неефективності трансвагінального серкляжу», на підставі чого їм запропоновано трансабдомінальний серкляж, від якого вони відмовились, тому у 14-16 тижнів їм накладено профілактичний трансвагінальний серкляж. 6 жінок з одним випадком невиношування в анамнезі підлягали моніторингу ДШМ у 16-24 тижні вагітності, в результаті якого у 3 з них виявлено укорочення ДШМ менше 25 мм, а у 1 – розширення вічка при фізикальному обстеженні – цим 4 жінкам накладено лікувальний вагінальний серкляж. Ще у 2 жінок до терміну пологів не спостерігалось ознак ІЦН, пологи у них були терміновими.

За показами вагітним призначали прогестеронотерапію (мікронізований прогестерон вагінально 200 мг на добу) до 36 тижнів вагітності.

Ми порівняли перебіг та наслідки вагітності у 23 пацієток з трансвагінальним серкляжом, лікування невиношування яких здійснювалось згідно розробленої тактики, з групою жінок (80 пацієток), яких спостерігали проспективно і ведення ІЦН у яких здійснювалось згідно діючих протоколів МОЗ (див. розд. 4, група ІЦН).

Як видно з даних таблиці 7.1 перебіг вагітності у жінок обох груп суттєво не відрізнявся за переважною більшістю показників.

Таблиця 7.1

Перебіг вагітності залежно від лікування невиношування, обумовленого ІЦН

Ознака	Основна група, n= 23		Група порівняння, n= 80	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза переривання	10	43,5	47	58,8
Загроза передчасних пологів	8	34,8	35	43,8
Плацентарна дисфункція	5	21,7	25	31,3
Прееклампсія	1	4,3	6	7,5
Гестаційний діабет	1	4,3	11	13,8
Гестаційна анемія	3	13,0	14	17,5
ЗРП	2	8,7	10	12,5
Дистрес плода	3	13,0	13	16,3
Загострення інфекції сечо-статевої сфери	4	17,4*	33	41,3

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05)

Статистично нижчою у пацієнток основної групи була лише частота загострень інфекції сечостатевої сфери (17,4 % проти 41,3 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), що можна пояснити проведеною прекоцепційною підготовкою та більш ретельним спостереженням з ранніх термінів вагітності, що включало діагностику та лікування таких інфекцій.

Ефективність обраної тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування (табл. 7.2) і його структура (рис. 7.7) у дослідних групах. У основній групі не спостерігалось жодного випадку пізніх викиднів, тоді як у групі порівняння їх частота досягла 5,0 %. Частота передчасних пологів суттєво знизилась (21,7 % проти 37,5 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), при цьому випадків дуже ранніх передчасних пологів у основній групі не спостерігалось, а у групі порівняння вони відмічені у 11 (13,8 %) жінок, частота ПП у терміні 28-34 тижні нижча у 2 рази (4,3 % проти 8,8 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

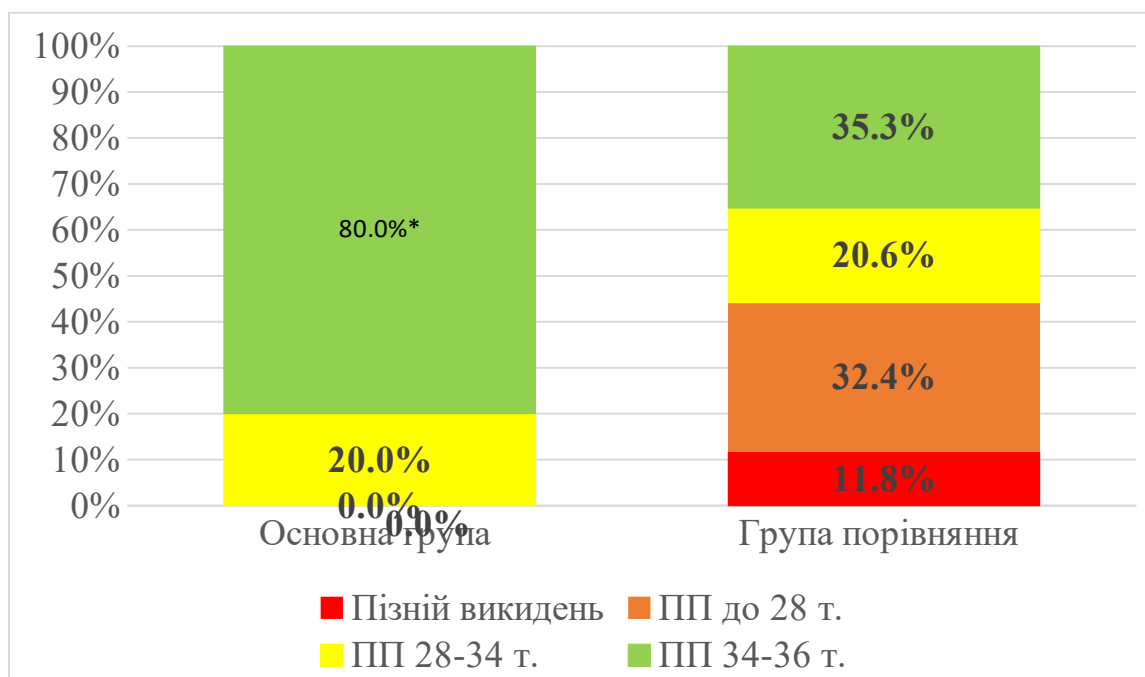
Таблиця 7.2

Невиношування вагітності, обумовленого ІЦН, залежно від тактики ведення

Ознака	Основна група, n= 23		Група порівняння, n= 80	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Пізній викидень	0		4	5,0
Передчасні пологи	5	21,7*	30	37,5
– до 28 тижнів	0	-	11	13,8
– 28-34 тижнів	1	4,3	7	8,8
– 34-36 тижнів	5	17,4	12	15,0

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ )

Переважна більшість передчасних пологів в основній групі відбулась у 34-36 тижнів вагітності, що наочно відображає структура невиношування (див. рис. 7.7). Так, в основній групі у структурі невиношування 80,0 % - це частка ПП у терміні 34-36 тижнів вагітності (проти 35,5 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ).



\* - статистична достовірність різниці відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ )

Рисунок 7.7 – Структура невиношування вагітності, залежно від тактики ведення

Частота інших ускладнень в пологах у пацієнток обох дослідних груп не мала суттєвої різниці (табл. 7.3), за виключенням ПРПО, частота якого в основній групі менша у 4 рази (8,7 % проти 36,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Суттєво менша частота та більш сприятлива структура невиношування у жінок основної групи призвела до значного покращення стану новонароджених в основній групі (табл. 7.4). Так, частота народження дітей у

стані асфіксії знизилась більш ніж у 2 рази (17,4 % проти 43,4 % в групі порівняння,  $p < 0,05$ ), причому слід наголосити на тому, що не було жодного випадку народження у стані тяжкої асфіксії, тоді як у групі порівняння, частка таких дітей склала більш ніж п'яту частину (22,4 %).

Таблиця 7.3

Перебіг пологів залежно від лікування невиношування, обумовленого ІЦН

Ознака	Основна група, n= 23		Група порівняння, n= 80	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ПРПО	2	8,7*	29	36,3
Дистрес плода	3	13,0	18	22,5
Аномалії пологової діяльності	2	8,7	11	13,8
Кесарів розтин	4	17,4	15	18,8
Надмірна кровотеча	1	4,3	6	7,5

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ )

Таблиця 7.4

Стан новонароджених залежно від лікування невиношування, обумовленого ІЦН

Ознака	Основна група, n= 23		Група порівняння, n= 76	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Асфіксія	4	17,4*	33	43,4
зокрема тяжкого ступеня	0	0,0	17	22,4
Недоношеність	5	21,7	30	39,5
Незрілість	5	21,7*	33	43,4
ВУІ	1	4,3*	14	18,4

Примітка. \* - статистична достовірність різниці відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ )

Відповідно до частоти і структури недоношеності в основній групі у 2 нижче частка дітей з ознаками незрілості (21,7 % проти 39,5 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Відсутність загострення інфекцій при вагітності обумовила зниження більш ніж у 4 рази частоти ВУІ у новонароджених (4,3 % проти 18,4 %,  $p < 0,05$ ), чому також могла сприяти більша частка профілактичного накладення серкляжу в основній групі.

Частота ускладнень раннього неонатального періоду в основній групі також знизилась на 20 % і склала 43,5 % проти 63,2 % ( $p < 0,05$ ), переважно за рахунок зниження майже в 3 рази частоти таких небезпечних ускладнень як синдром дихальних розладів (13,0 % проти 31,6 %,  $p < 0,05$ ) та порушення ЦНС (17,4 % проти 44,7 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Випадків неонатальної смертності в основній групі не було, тоді як у групі порівняння померла одна глибоко недоношена дитина з ознаками ВУІ.

Отже, враховуючи медико-соціальну значимість проблеми невиношування при істміко-цервікальній недостатності та недостатню ефективність лікувальних заходів ми запропонували диференційовану тактику ведення таких жінок на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає розроблений нами алгоритм прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального чи трансвагінального серкляжа з урахуванням анамнестичних даних, сонографічного вимірювання довжини шийки матки та фізикальних показників у II триместрі вагітності (розкриття вічка).

Накладення транствагінального серкляжу не завжди ефективно, а у деяких жінок технічно складно або неможливо, тому ми пропонуємо інноваційний підхід – трансабдомінальний серкляж лапароскопічним доступом для окремих груп пацієнток. Три пацієнтки зі станом після трахелектомії для накладення шва на шийку матки були прооперовані трансабдомінальним лапароскопічним доступом у 6-9 тижнів вагітності. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не відзначено. Жодного



випадку переведення на лапаротомію не було. Всі жінки розроджені методом кесаревого розтину у 37-38 тижнів вагітності. Народились живі діти у задовільному стані (7-8 балів за шкалою Апгар).

Ефективність запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування і його структура. Не спостерігалось жодного випадку пізніх викиднів. Частота передчасних пологів суттєво знизилась з 37,5 % до 21,7 % проти, при цьому випадків дуже ранніх передчасних пологів (до 28 тижнів) не спостерігалось. У структурі невиношування 80,0 % - це частка передчасних пологів у терміні 34-36 тижнів вагітності (проти 35,5 % при веденні за протоколами МОЗ). Частота ПРПО знизилась у 4 рази (8,7 % проти 36,3 %).

Значно покращився і стан новонароджених. Так, частота народження дітей у стані асфіксії знизилась більш ніж у 2 рази (17,4 % проти 43,4 %), причому не було жодного випадку народження у стані тяжкої асфіксії. Частота ускладнень раннього неонатального періоду знизилась на 20 % (43,5 % проти 63,2 %), переважно за рахунок зниження частоти таких небезпечних ускладнень як синдром дихальних розладів (13,0 % проти 31,6 %) та порушення ЦНС (17,4 % проти 44,7 %).

Резюмуючи, можна відмітити, що застосування запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, дозволило суттєво знизити частоту невиношування та покращити його структуру, уникнути випадків спонтанних викиднів та неонатальної смертності, покращити стан новонароджених, що дозволяє рекомендувати впровадження даної тактики в практичну роботу закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

## Розділ 8

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Серед усіх ускладнень вагітності на цервікальну недостатність припадає від 0,1% до 1,0%. Попередні дослідження виявили, що на недостатність шийки матки припадає 16% - 20% усіх втрат плода у другому триместрі та 10% передчасних пологів [146].

Ризики повторного передчасного переривання вагітності досить високі. Якщо попередня вагітність переривалася в терміні 23-28 тижні, то в 25% випадків і подальша вагітність перерветься в терміні до 28-го тижня без корекції причин. А після переривання вагітності в II триместрі ризик втрати подальшої зростає в 10 разів [4].

Звичне невиношування вагітності є важливою проблемою репродуктивного здоров'я, оскільки цю подію переживають 2 – 5 % подружніх пар [148, 157]. Крім медичних аспектів даної проблеми, звичне невиношування вагітності чинить значний психологічний вплив на жінок і їх партнерів. [69].

Передчасні пологи, визначені як пологи, що відбуваються між 20 і 37 тижнями вагітності, є серйозною акушерською та глобальною проблемою охорони здоров'я як найбільша пряма причина неонатальної смертності та серйозної захворюваністю немовлят що вижили [152].

Цервікальну недостатність можна охарактеризувати як нездатність шийки матки зберегти вагітність за відсутності об'єктивних ознак пологів, особливо в другому триместрі. Захворюваність на ІЦН становить приблизно 1% у загальній акушерській популяції, але цей показник становить 8% у жінок із втратою вагітності у другому триместрі [192].

Ліжковий режим, обмеження активності та вагінальні песарії є нехірургічними методами лікування недостатності шийки матки. Через відсутність консенсусу щодо визначення оптимального нехірургічного лікування, ці методи, як правило, не рекомендуються [157].

Серкляж шийки матки може проводитися трансабдомінально або трансвагінально. Трансвагінальний цервікальний серкляж за методикою Макдональда або Широкара є найвідомішим і найпоширенішим, і обидва однаково ефективні. Проте, дані про ефективність серкляжу, в порівнянні з відсутністю втручань або іншими методами, залишаються суперечливими і залежать від показів [71, 91, 121]. Приблизно у 14 % він виявляється неефективним, у цих випадках вибором може бути трансабдомінальний серкляж. Трансабдомінальний підхід слід використовувати для пацієнтів з анатомічними порушеннями шийки матки, наприклад, після трахелектомії, а також для пацієнтів із повторюваною невдачею трансвагінального серкляжу, що призвело до втрати вагітності.

Тому метою дослідження стало зниження частоти переривання вагітності та передчасних пологів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, шляхом оптимізації тактики ведення таких жінок з використанням інноваційної методики накладання інтракорпорального шва.

Відповідно до мети виконані наступні завдання: за даними ретроспективного аналізу визначити частоту ІЦН, частоту звичного невиношування, частоту та ефективність методів корекції ІЦН, медико-соціальні характеристики та перинатальні особливості пацієток з ІЦН; визначити частоту і структуру невиношування при корекції ІЦН вагінальним серкляжем, встановити медико-соціальні фактори ризику неефективності серкляжа; визначити роль гормональних та генетичних чинників у неефективності вагінального серкляжу; побудувати модель та алгоритм прогнозування невиношування при корекції ІЦН вагінальним серкляжем; розробити тактику ведення жінок зі звичним невиношуванням на тлі ІЦН з використанням інноваційної методики накладання інтракорпорального шва та оцінити її ефективність.

Проаналізовано 8728 історій пологів, серед яких виявлено 166 історій жінок, вагітність яких була ускладнена ІЦН, тобто частота ІЦН в середньому

за 5 років склала 1,9 %, що навіть трохи вище відносно даних інших авторів [192].

Прослідковується незначна тенденція до зростання показника від 1,6 % у 2015 – 2016 рр. до 2,0 – 2,2 % у наступні 3 роки.

Виявлені певні особливості анамнезу, перебігу вагітності та пологів, стану новонароджених у жінок з ІЦН. Достовірно меншим був відсоток жінок молодшого віку, а у віці 35 і більше років було 27,1 % вагітних проти 10,9 % у групі контролю. На неблагополучне соціальне становище може вказувати незареєстрований шлюб (16,3 %).

Лише у третина (33,7 %) жінок з ІЦН вважались соматично здоровими. У структурі захворюваності переважали ендокринна патологія (30,7 %), серед якої виділявся метаболічний синдром/ожиріння (19,9 %), та хвороби сечовидільної системи (27,7 %). Високою була і частота патології серцево-судинної системи (21,1 %) та синдрому вегетативної дисфункції (25,9 %), гепатобіліарної патології (15,1 %), хвороб ШКТ (19,3), алергічних проявів (16,9 %). У третини пацієток (28,9 %) спостерігалось поєднання двох і більше соматичних хвороб.

Встановлена суттєво вища інфекційна захворюваність: часті ГРВІ (36,1 %), гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів (22,9 %). Кожна четверта жінка мала в анамнезі інфекційну патологію сечовидільної сфери (25,9). У 27,7 % пацієток було поєднання кількох інфекційних патологій.

У половини пацієток з ІЦН (53,0 %) відмічено обтяжений гінекологічний анамнез: цервікальна ектопія (33,7 %), хронічні інфекційні захворювання статевої сфери (16,3 %) та СПКЯ (13,9 %). Відмічались синехії порожнини матки (6,6 %) та вроджені вади розвитку статевих органів (3,0 %). Поєднання кількох гінекологічних патологій спостерігалось у 18,1 % жінок.

Кожна четверта жінка відмітила проведення ексцизії (конізації) шийки матки (25,9 %), у 42,8 % проводились внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу, причому у 59,2 % з них два і більше разів. Кожна 10-та пацієтка перенесла оперативні втручання на придатках.

За акушерським анамнезом самовільні викидні та медичні аборти відмічено у 27,7 % та 33,7 % жінок, у 18,1 % - завмерла вагітність. При цьому звичне невиношування діагностовано у 15,7 % пацієнток, з оцінками Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини з оцінки та лікування повторних втрат вагітності, такі випадки спостерігаються у 15% -25% вагітностей [Practice Committee 2012 ], подібні цифри наводять і вітчизняні автори [12, 20, 50]. У кожній четвертій пацієнтки в анамнезі були передчасні пологи (25,9 %), а кожна 10-та перенесла травми шийки матки.

Застосовувались наступні методи корекції ІЦН: цервікальний серкляж у 42,2 % випадків, встановлення акушерського песарію у 30,7 %, цервікальний серкляж та акушерський песарій – у 12,0 %, рекомендації по обмеженню фізичної активності та застосування прогестерону – у 15,1 %. Цервікальний серкляж лишається основою хірургічного лікування ІЦН [78].

При теперішній вагітності, обтяженій ІЦН, найчастіше відмічена загроза переривання (51,2 %), на другому місці - загострення інфекції сечостатевої сфери (41,0 %) та загроза передчасних пологів (38,0 %). Висока також частота плацентарної дисфункції (30,7 %), підвищені показники частоти гестаційного діабету (13,9 %), затримки росту плода(12,0 %) та преєклампсії (7,3 %). Передчасні пологи відбулись у 38,0 % випадків, у 31,9 % - передчасний розрив плодових оболонок. Серед інших значимих ускладнень пологів відмічаються дистрес плода (22,3 %), розродження шляхом кесаревого розтину (19,3 %) та аномалії пологової діяльності (13,3 %).

Найбільш ефективною відносно запобігання невиношуванню виявилась тактика з накладенням серкляжу на шийку матки – частота передчасних пологів склала 31,4 %, що достовірно нижче відносно найменш ефективного лікування – прогестеронотерапії (52,0 %). Ефективність використання акушерського песарію та серкляжу разом з песарієм (частота передчасних пологів 41,2 % та 35,0 %) значимо не відрізнялась від інших методик.

Дослідження також показують, що 11–53% пацієнтів, які перенесли трансвагінальний цервікальний серкляж, все одно переживали викидень або передчасні пологи, а пацієнти, яким проводили трансабдомінальний серкляж досягли живонароджуваності понад 90% [173].

Усі жінки народили живих дітей, одна дитина у жінки основної групи померла в ранньому неонатальному періоді внаслідок ВУІ. Третина новонароджених мала ознаки асфіксії різної тяжкості (30,9 %), стан 9,1 % дітей оцінювався як асфіксія тяжкого ступеня. 38,2 % дітей були недоношеними, 41,8 % – незрілими. Звертає на себе увагу досить висока частота ВУІ (13,9 %).

Для виявлення факторів які можуть вплинути на несприятливий наслідок вагітності ми комплексно обстежили 80 вагітних жінок з істміко-цервікальною недостатністю, корекція якої проводилась із застосуванням серкляжа (основна група). Контрольну групу склали 50 вагітних жінок без ІЦН. Простеживши проспективно в динаміці розвиток та результат вагітності у жінок основної групи для виконання поставленого завдання ми розбили її на 2 підгрупи: ІЦН1 – 34 (42,5 %) жінки з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (викидень до 22 тижнів вагітності у 4 жінок та передчасні пологи у 30 пацієток) та ІЦН2 – 46 (57,5 %), у яких пологи були терміновими (після 37 тижнів).

У структурі несприятливих наслідків вагітності при ІЦН після корекції накладанням шва третину склали пізні передчасні пологи у 34 – 36 тижнів вагітності (35,3 %), при цьому дуже ранні ПП до 28 тижнів зайняли майже таку ж частку (32,8 %), а пізні самовільні викидні склали 11,8 %. Така висока частка найбільш несприятливих наслідків ще раз вказує на необхідність вдосконалення тактики ведення вагітності при ІЦН для підвищення ефективності щодо їх зменшення.

Залежно від терміну вагітності та показань до проведення виконували профілактичний, лікувальний та екстрений (ургентний) серкляж. У

переважної більшості жінок (62,5 %) здійснювалось терапевтичне накладення серкляжу.

Профілактичний серкляж накладали у 17 (21,3 %) жінок основної групи, причому у більшості з цих жінок відбулись термінові пологи, відсоток профілактичного серкляжу у підгрупі ІЦН1 склав всього 8,8 % проти 30,4 % у підгрупі ІЦН2 ( $p < 0,05$ , ВШ=0,22, ДІ: 0,06; 0,85), достовірне відношення шансів (ВШ) вказує на ефективність профілактичного серкляжу у запобіганні ПП. Профілактичний серкляж накладався трансвагінальним доступом у термінах 13-16 тижнів вагітності до початку структурних змін шийки матки за показами (2 та більше самовільних викидні або передчасних пологів в II триместрі вагітності в анамнезі за виключенням інших етіологічних причин).

Лікувальний серкляж у 16-20 тижнів вагітності при укороченні шийки матки, розширенні внутрішнього вічка за даними УЗД. Частота проведення лікувального серкляжу не розрізнялась у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 (64,7 % та 60,9 % відповідно).

Екстренний серкляж застосовувався у 20-24 тижні вагітності при різкому укороченні шийки матки, її дилатації, пролабуванні плідного міхура без видимих перейм у 13 (16,3 %) пацієток основної групи. Даний вид операції виявився найменш ефективним щодо відтермінування пологів: термінові пологи відмічені у 4-х з цих пацієток, відповідно частота застосування цього виду серкляжу склала 26,5 % та 8,7 % у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 ( $p < 0,05$ , ВШ=3,78, ДІ: 1,05; 13,56).

Лікування серкляжем доповнювали вагінальним прогестероном.

Профілактичний серкляж не тільки має найвищу ефективність у профілактиці передчасних пологів, а і дозволяє уникнути пізніх викиднів та ранніх (до 31 тижня) передчасних пологів. При екстремному накладанні шва найвища частота пізніх викиднів (22,2 %) та найнижча пізніх передчасних пологів у 34 тижні і пізніше (11,1 %), що в 6 разів нижче ніж при профілактичному серкляжі і майже в 4 рази відносно лікувального.

У підгрупі ІЦН1 достовірно менше частка пацієток віком від 25 до 30 років (14,7 % проти 32,6 % у підгрупі ІЦН2,  $p<0,05$ ). Підрахунок ВШ дозволив виділити у якості фактору ризику «вік старше 35 років»: 79,4 % та 54,3 % у підгрупах ІЦН1 та ІЦН2 ( $p<0,05$ , ВШ=3,24, ДІ: 1,18; 8,93,  $p<0,05$ ).

Аналіз медико-соціального статусу жінок з ІЦН виявив достовірно вищий відсоток жінок службовців у підгрупі ІЦН1 відносно підгрупи ІЦН2 (58,8 % проти 33,1 %,  $p<0,05$ ). Відомий негативний вплив на загальний стан здоров'я, серцево-судинну систему, такої шкідливої звички як паління цигарок, яка відмічена достовірно частіше у жінок з ІЦН1 (20,6 % у підгрупі ІЦН1 проти 6,0 % у контрольній групі,  $p<0,05$ ). Вживання алкоголю відмітило також 20,6 % жінок із підгрупи ІЦН1 (проти 6,5 % серед пацієток підгрупи ІЦН2,  $p<0,05$ ).

У переважної більшості (82,4 %) пацієток підгрупи ІЦН1 і у половини (54,3 %) – з підгрупи ІЦН2 обтяжений соматичний анамнез ( $p<0,05$ , ВШ=3,92, ДІ: 1,36; 11,26,  $p<0,05$ ). У підгрупі жінок ІЦН1 найчастіше відмічались хвороби сечовидільної системи (44,1 % проти 15,2 % у підгрупі ІЦН2,  $p<0,05$ , ВШ=4,4, ДІ: 1,54; 12,59,  $p<0,05$ ). Висока частота відмічена і для захворювань серцево-судинної системи (35,3 % проти 10,9 %,  $p<0,05$ , ВШ=4,47, ДІ: 1,40; 14,34,  $p<0,05$ ), синдрому вегетативної дисфункції (41,2 % проти 15,2 %,  $p<0,05$ , ВШ=3,90, ДІ: 1,36; 11,20,  $p<0,05$ ), ендокринних захворювань (41,2 % проти 23,9 %,  $p<0,05$ ), серед яких виділялась патологія щитовидної залози та метаболічні порушення.

Поєднання хвороб мали половина (50,0 %) жінок в підгрупі ІЦН1, що суттєво перевищує показник підгрупи ІЦН2 (13,0 %,  $p<0,05$ , ВШ=6,67, ДІ: 2,24; 19,83,  $p<0,05$ ).

Спектр та структура соматичних захворювань, серед яких значну долю складають патології серцево-судинної системи, ШКТ та СВД, вказують на можливу наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (нДСТ) у пацієток з ІЦН. Підрахунок балів показав наявність нДСТ (більше 10 балів за модифікованою шкалою) у 43 (53,8 %) пацієток з ІЦН проти 8 (16,0 %) в



контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При цьому у підгрупі ІЦН1 ознаки нДСТ були у переважної більшості пацієнок 26 (76,5 %) проти 17 (37,0 %,  $p < 0,05$ ,  $VШ=5,54$ , ДІ: 2,05; 14,97).

Встановлена висока інфекційна захворюваність в анамнезі у вагітних групи ІЦН1. Так, більш ніж половина жінок вказувала на перенесені дитячі інфекції (61,8 % проти 37,0 % у підгрупі ІЦН2,  $p < 0,05$ ,  $VШ=2,76$ , ДІ: 1,10; 6,68,  $p < 0,05$ ) та часті ГРВІ (52,9 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ,  $VШ=3,58$ , ДІ: 1,38; 9,30,  $p < 0,05$ ). У два рази підвищена і частота гострих та хронічних захворювань дихальних шляхів (пневмонія, ангіна, бронхіт): 32,4 % проти 15,2 % ( $p < 0,05$ ). Найбільш значимим показником за  $VШ=5,26$  (ДІ: 1,38; 9,30,  $p < 0,05$ ) виявилась наявність інфекційних захворювань сечовидільної системи (44,1 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ). 41,2 % жінок в підгрупі ІЦН1 відмітили поєднання кількох інфекційних захворювань (проти 17,4 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=3,33$ , ДІ: 1,19; 9,25,  $p < 0,05$ ).

Гінекологічний анамнез виявився обтяженим у переважної більшості пацієнок з ІЦН та несприятливим закінченням вагітності (76,5 % проти 34,8 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=6,09$ , ДІ: 2,25; 16,53,  $p < 0,05$ ). У половини жінок спостерігалась цервікальна ектопія (47,1 % проти 23,9 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=2,83$ , ДІ: 1,09; 7,35,  $p < 0,05$ ), у чверті спостерігався хронічний ендометрит/сальпінгоофорит (26,5 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=3,78$ , ДІ: 1,05; 13,56,  $p < 0,05$ ). Третина пацієнок вказували на поєднання кількох гінекологічних захворювань (29,4 % проти 8,7 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=4,38$ , ДІ: 1,24; 15,48,  $p < 0,05$ ). Відповідно вища і частка жінок, що перенесли гінекологічні оперативні втручання. Внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу проводились більш ніж у половини жінок підгрупи ІЦН1 (55,9 % проти 32,6 %,  $p < 0,05$ ;  $VШ=2,62$ , ДІ: 1,05; 6,54,  $p < 0,05$ ), серед них 2 більше у 41,2 % проти 13,0 % відповідно ( $VШ=4,67$ , ДІ: 1,56; 13,97,  $p < 0,05$ ), ексцизія (конізація) шийки матки – у 38,2 % проти 17,4 % ( $VШ=2,94$ , ДІ: 1,05; 8,23,  $p < 0,05$ ).

За акушерським анамнезом достовірна різниця встановлена для самовільних викиднів, які відмічені у половини жінок підгрупи ІЦН1 (47,1 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=5,93$ , ДІ: 1,99; 17,64,  $p < 0,05$ ). Суттєво вища також частота медичних абортів (44,1 % проти 26,1 %,  $p < 0,05$ ) та завмерлих вагітностей (26,5 % проти 10,9 %,  $p < 0,05$ ).

Перебіг теперішньої вагітності у переважної більшості пацієнток підгрупи ІЦН1, ускладнювався загрозою її переривання (79,4 % проти 43,5 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=5,01$ , ДІ: 1,82; 13,84,  $p < 0,05$ ) та загрозою передчасних пологів (73,5 % проти 21,7 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=10,00$ , ДІ: 3,55; 28,15,  $p < 0,05$ ). Суттєвим фактором було загострення інфекції сечостатевої сфери (58,8 % проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=3,63$ , ДІ: 1,42; 9,26,  $p < 0,05$ ). Гестаційний діабет спостерігався у 23,5 % вагітних (проти 6,5 %,  $p < 0,05$ ;  $ВШ=4,41$ , ДІ: 1,07; 18,13,  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція у 41,2 % проти 23,9 % ( $p < 0,05$ ), ЗРП та дистрес плода у 17,6 % та 20,6 % відповідно.

Теперішні пологи, які були передчасними у всіх пацієнток підгрупи ІЦН1, обтяжені передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у 51,2 % проти 6,5 % в підгрупі ІЦН2 ( $p < 0,05$ ). Дистрес плода в пологах відмічено у третини роділь (35,3 % проти 13,0 %,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності спостерігались у 20,6 % проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ), кесарів розтин проводили у 32,5 % випадків проти 8,7 % ( $p < 0,05$ ).

80,0 % дітей у жінок підгрупи ІЦН1 народились в асфіксії, причому 53,3 % - в асфіксії тяжкого ступеня (табл. 4.10), більш ніж у третини (36,7 %) спостерігались ознаки внутрішньоутробного інфікування (ВУІ). Недоношеність та незрілість, асфіксія при народженні та ВУІ обумовили високу частоту порушень періоду ранньої неонатальної адаптації, які відмічались у 90,0 % новонароджених з підгрупи ІЦН1. Найчастішими з синдромів дизадаптації були синдром дихальних розладів (90,0 %), порушення ЦНС (86,7 %), жовтяниці (60,0 %), гастроінтестинальний (43,3 %) та геморагічний (20,0 %) синдроми.

Така висока частка несприятливих наслідків вагітності, що неодмінно відобразиться на збільшенні захворюваності жінок та дітей в майбутньому, що обумовлює високу соціальну значимість проблеми істміко-цервікальної недостатності та ще раз вказує на необхідність вдосконалення тактики ведення вагітності при ІЦН для підвищення ефективності щодо їх зменшення.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у розробці способів корекції ІЦН, необхідно визнати, що вони переважно засновані на механічній дії, хоча відомо, що дисфункціональна форма неспроможності шийки матки обумовлена саме гормональними порушеннями [183].

Дослідження рівня гормонів проводили в динаміці I триместру вагітності 2 рази: у пізньому ембріональному періоді (7-8 тижнів вагітності) та ранньому фетальному періоді (9-12 тижнів).

У пацієнок з ІЦН встановлені порушення гормонального профілю вже в пізньому ембріональному періоді. Так, рівень прогестерону знижений на 40 % і 30 % у групах ІЦН1 і ІЦН2 відносно контролю і склав у групі ІЦН1  $42,31 \pm 3,95$  проти  $54,47 \pm 4,28$  та  $71,57 \pm 5,72$  нмоль/л у групах ІЦН2 та в контролі ( $p < 0,05$ ).

Рівень естрадіолу у жінок групи ІЦН2 достовірно не відрізнявся щодо показника жінок контрольної групи, а у жінок групи ІЦН1 був достовірно знижений щодо показників як групи ІЦН2, так і контрольної групи. На порушення балансу прогестерон/естрадіол вказує достовірне зниження їх співвідношення П/Е у жінок обох дослідних груп. Рівень плацентарного лактогену знижений у жінок групи ІЦН1 на 60 %, групи ІЦН2 – на 30 %. Гормон стресу кортизол достовірно вищий у пацієнок групи ІЦН1 як щодо групи ІЦН2, так і контрольної групи.

На гормональні порушення вказують не лише показники рівнів гормонів, а і їх динамічні зміни. Так, дослідження, проведені у ранньому фетальному періоді, вказують на поглиблення гормонального дисбалансу у пацієнок з ІЦН, найбільш виражені у жінок з несприятливими результатами

вагітності. Відносна прогестеронова недостатність у групі ІЦН1 ще більш посилилась: рівень гормону знижений на 50 % відносно контрольної групи і на 25 % відносно групи ІЦН2 ( $51,62 \pm 5,3$  проти  $75,32 \pm 6,21$  та  $106,14 \pm 5,25$  нмоль/л у групах ІЦН2 та контрольній групах відповідно,  $p < 0,05$ ). Рівень естрадіолу у групі ІЦН1 знижений відносно контролю на 7%. На поглиблення дисбалансу гормонів фето-плацентарного комплексу у жінок групи ІЦН1 вказує знижений у 2 рази відносно контролю і на чверть відносно жінок групи ІЦН2 індекс відношення П/Е. Хоча з розвитком гестаційного процесу рівень плацентарного лактогену прогресивно зростає у всіх групах, його концентрація в крові вагітних групи ІЦН1 найнижча (на 30 % знижена відносно контролю), що свідчить про недостатню регуляцію метаболічних процесів, недостатні енергетичні резерви у плода, що формується, що може призводити до загрози переривання вагітності. Кортизол, який під час вагітності має свої позитивні ефекти як регулятор метаболізму, серцево-судинної та імунної системи, при надмірному його підвищенні при стресах може пригнічувати синтез прогестерону. Рівень кортизолу найвищий у вагітних групи ІЦН1 та достовірно відрізняється від показників груп ІЦН2 та контролю.

Отже, у жінок з ІЦН вже з ембріонального періоду спостерігалась недостатність основного гормону, що відповідає за збереження вагітності у ранніх термінах – прогестерону. Значно знижена, особливо у жінок групи ІЦН 1, і швидкість росту прогестерону в динаміці гестації: якщо у контрольній групі і групі ІЦН2 до фетального періоду його рівень зріс на 50 %, то у жінок групи ІЦН1 лише на чверть. Відносна недостатність іншого важливого гормону - естрадіолу у жінок групи ІЦН1 може відображати пригнічення активності ферментативних систем, енергетичного обміну, що в кінцевому результаті негативно впливатиме на стан плода, а також може викликати зростання скорочувальної активності матки. На високий ризик загрози переривання вагітності у підгрупі ІЦН1 (за даними проспективного дослідження це ускладнення вагітності відмічено у 79 % пацієток цієї

групи) вказує суттєве зниження відношення прогестерон/естрадіол, що відображує зсув балансу гормонів у бік естрадіолу. Оскільки плацентарний лактоген синтезується переважно у синцитіотрофобласті ворсинок, його недостатність з ранніх періодів гестації у жінок з ІЦН може вказувати на формування плацентарної дисфункції.

При проведенні кольпоцитологічного дослідження запальний тип мазка, що свідчить про наявність активного інфекційного процесу, виявлено у чверті пацієток групи ІЦН2 (26,5 % проти 4,0 % контрольній групі,  $p < 0,05$ ). та у 13,0 % вагітних групи ІЦН2. Такий тип мазка не дозволяє оцінити гормональний фон.

До 15 тижнів вагітності кольпоцитологічна картина при нормальному перебігу вагітності у переважній більшості випадків відповідає лютеїновій фазу менструального циклу (лютеїноподібний тип мазка), Такий тип відмічено у переважної більшості жінок контрольної групи (рис. 5.1), тоді як частка таких жінок у групах ІЦН1 та ІЦН2 склала лише 17,7 та 47,8 % відповідно проти 76,0 % в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

До сприятливих також відносять навікулярний та цитолітичний типи мазка. Навікулярний тип мазка не відмічався у пацієток групи ІЦН1, а у жінок групи ІЦН2 та контролю зустрічався приблизно у 6 % пацієток.

У пацієток групи ІЦН1 цитолітичний тип мазка відмічено більш ніж у 3 рази частіше по відношенню до результатів у пацієток групи ІЦН2 і у 5 разів відносно контролю (20,6 % проти 6,5 та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Отже, цитолітичний тип сприятливий гормонально, але асоціюється з ІЦН, причому переважно з несприятливими результатами вагітності ( $VШ=3,72$ , ДІ: 0,88; 5,62,  $p > 0,05$ ). На нашу думку, це обумовлено тим, що при активному цитолізі розчиняється цитоплазма, немає проміжного епітелію, слизова оголюється, лишається базальний і парабазальний шари, голі ядра. В гормональному плані такий мазок сприятливий, а у фізичному – ні.

При ІЦН сприятливі типи мазків навікулярний і прекорніфікаційний з низькими ЕІ, КІ, багато шарів. Прекорніфікаційний тип характеризує

наявність переважно поверхневих клітин без лютеїноподібних змін. Цей тип є сприятливим, коли цитоплазма клітин переважно базофільна, КІ менше 20 % та ЕІ менше 14 % (у групі ІЦН1 не відмічено, а частота зустрічання у групі ІЦН2 і контрольній склала відповідно 13,0 та 6,0 %), такий тип відносять до групи ризику, адже він може швидко переходити у несприятливий естрогенний. Несприятливим прекоорніфікаційний тип мазка вважають при КІ більше 20 % та ЕІ більше 14 %, що може свідчити про помірну загрозу переривання вагітності. Такий тип мазка не часто зустрічався у всіх групах, хоча і частіше в підгрупах основної групи, проте без статистичної різниці.

До найбільш несприятливих відносять гіперестрогенний корніфікаційний тип мазка. Цей тип, який свідчить про виражену загрозу переривання вагітності, викликану гіперестрогенемією на тлі недостатності прогестерону, відмічено у 17,4 % жінок групи ІЦН1 та 10,9 % - ІЦН2 (проти 10,9 % в контрольній групі,  $p < 0,05$  для обох значень).

На сучасному етапі патогенез акушерських ускладнень та перинатальних втрат розглядається з позицій генетичної детермінованості. Проводяться спроби пов'язати гормональні порушення з наявністю несприятливих поліморфізмів генів, відповідальних за гормональний гомеостаз. Однак результати досліджень неоднозначні і часто суперечливі.

Серед публікацій останніх років відсутні дослідження зв'язку поліморфізмів генів *PROGINS* та *ESR1* з ІЦН та несприятливими наслідками вагітності на її тлі, що спонукало нас до проведення досліджень у цьому напрямку.

За отриманими результатами встановлено, що розподіли за досліджуваними поліморфізмами генів у групі вагітних з ІЦН відрізнялися від розподілів у жіночій популяції України. Контрольні групи взято з літературних джерел інших досліджень: за *Alu*-інсерцією гену *PGR* (*PROGINS*) у дослідженні 2021 р. Корнацької А.Г. та співавт. [117], за поліморфізмом *ESR1* (A351G rs9340799) – у праці Поліщук О.В. та співавт. 2018 р. [143].

Гомозиготний варіант поліморфізму *PGR* (Alu-інсерція T2T2) у пацієток з ІЦН зустрічався з частотою, що більше ніж у 10 разів перевищувала відповідне значення в контролі (30,0 % проти 2,4 %,  $p < 0,05$ ). Що стосується поліморфізму гену *ESR1* (A351G), то його мутантні варіанти (алель G) при ІЦН зустрічались достовірно частіше ніж в контролі (75,0 % проти 32,7 %,  $p < 0,05$ ). При цьому у третини пацієток з ІЦН відмічено гомозиготний варіант поліморфізму GG, який взагалі не зустрівся в контролі.

Більш детальний аналіз розподілу варіантів генів *PGR* та *ESR1* у групах пацієток з ІЦН залежно від результатів вагітності також виявив деякі особливості у жінок з втратами вагітності. Так, у групі ІЦН1 дикий алель T1 поліморфізму PROGINS в гомозиготній формі (генотип T1T1) зустрічався із суттєво меншою частотою, ніж у групі ІЦН 2 (30,0 % проти 70,0 %,  $p < 0,05$ ), мутантний алель T2 в гомозиготній формі відмічено у 3 рази частіше (30,0 % проти 10,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), загалом алель T2 зустрічався у 2,3 разу частіше (70,0 % проти 30,0 %,  $p < 0,05$ ). У розподілах за поліморфізмом A351G *ESR1* достовірної різниці не виявлено, хоча гомозиготний варіант мутантного алелю G у пацієток групи ІЦН1 зустрічався у 2 рази частіше, але враховуючи малочисельність груп ця різниця не була достовірною.

Для визначення міжгенної взаємодії генів рецепторів естрогену і прогестерону визначали сполучення поліморфних варіантів досліджуваних генів. З 9 можливих комбінацій у наших дослідженнях спостерігалось 6. За нашими даними до найбільш сприятливих асоціацій можна віднести T1T1+ AA та T1T1+ AG, кожна з яких серед жінок з групи ІЦН2 зустрічалась у 3 рази частіше, відносно пацієток групи ІЦН 1. Найбільш несприятливим виявилось сполучення T2T2+ GG, частота якого у підгрупі ІЦН1 склала 30,0 % проти 10,0 % у групі ІЦН2. Сполучення алелів T2+G також є несприятливим і відмічено у 2 рази частіше у вагітних з групи ІЦН1 (60,0 % проти 30,0 % у групі ІЦН2).

Згідно з сучасними уявленнями, як фізіологічні, так і патологічні процеси є результатом складних взаємодій генетичних (поліморфізм генів-

кандидатів) та епігенетичних факторів (рівень метилювання ДНК, модифікації гістонових білків, мікроРНК). Епігенетичні зміни спрямовані на адаптацію організму до умов його існування, що змінюються. Усі модифікації є оборотними і для кожної існують ферменти, які її встановлюють чи виключають [193].

Метилювання ДНК - найбільш важлива епігенетична модифікація, що активно вивчається. Метилювання ДНК дуже впливає на експресію генів і, зрештою, на функцію клітин, тканин і організму загалом. До захворювань, де порушення генної регуляції є частиною патогенезу, на теперішній час відносять деякі види пухлин, цукровий діабет, ожиріння, бронхіальну астму дегенеративні та інші хвороби [72, 109, 112, 128].

Деякими дослідниками вивчався зв'язок гіперметилювання промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1) з онкологічною, кардіологічною, метаболічною патологією, механізмами старіння [97, 115].

За отриманими нами даними у 5 (25,0 %) спостерігалось гіперметилювання промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1), тоді як за даними літературних джерел у популяції ця частка складає біля 2 %. Порівняння показників у групах пацієток залежно від результатів вагітності, показало, що у жінок з ІЦН при несприятливому завершенні вагітності (група ІЦН1) частота гіперметилювання промоторної ділянки гену ESR1 у 4 рази перевищувала таку у групі ІЦН2 (40,0 % проти 10,0 %,  $p < 0,05$ ).

Такі зміни епігенетичної регуляції (висока частота гіперметилювання промоторної ділянки гену ESR1), в свою чергу, вказують на порушення гормонально-рецептивної взаємодії і можуть бути маркером несприятливих наслідків вагітності при ІЦН.

Дослідження, пов'язані з вивченням ризику несприятливих наслідків вагітності у пацієток з ІЦН, поодинокі, а їх висновки суперечливі і несистематизовані [22, 29, 38, 41, 91, 99]. Розуміння особливостей перебігу вагітності у жінок з ІЦН, яка закінчилась викиднем або передчасними



пологами, дозволить надавати диференційовану медичну допомогу пацієнткам з ІЦН не тільки на підставі доказової медицини, а й персоналізовано, враховуючи індивідуальні особливості анамнезу та теперішньої гестації.

Також деякі дослідники роблять спроби оцінити ефективність трансвагінального серкляжа, яка за різними даними варіює у досить широких межах. Доведено, що в першу чергу ця ефективність залежить від клінічної ситуації. Так, найнижчою є ефективність екстренного серкляжа після 18 тижнів вагітності. За даними деяких дослідників негативними факторами можуть бути надмірна вага жінки, кровотечі, хоріамніоніти, відшарування плаценти, тяжка прееклампсія, інфікування.

Враховуючи вищевикладене, однією з задач нашого дослідження було визначення факторів ризику та побудова алгоритму прогнозування несприятливих наслідків вагітності при ІЦН, для обрано Байєсівський підхід (неоднорідну послідовну процедуру А.Вальда в модифікації Е. В. Гублера, А. А. Генкина). Розрахунки проводились на двох навчаючих вибірках:

- група ІЦН1 – 34 пацієнтки з неефективним лікуванням ІЦН (викидень або передчасні пологи) та
- група ІЦН2 – 46 пацієнток з ефективним лікуванням ІЦН (сприятливе закінчення вагітності, пологи в термін).

за результатами проведених комплексних досліджень з розрахунком ВШ ми виділили 22 фактори ризику несприятливих наслідків вагітності при ІЦН. Для оцінки внеску кожного фактору додатково до ВШ розраховували інформативність (I) за формулою дивергенцій Кульбака. Найвищу I з великим відривом від останніх показників закономірно опинився фактор «Загроза передчасних пологів». Оскільки цей показник сам по собі вказує на високий ризик несприятливого закінчення вагітності, його виключили з побудови прогностичної моделі. Другу - третю позиції за інформативністю Кульбака посіли показники «Ознаки нДСТ» та «Самовільні викидні в анамнезі» (за шкалою ВШ це позиції 3-2). Загалом 12 показників (не рахуючи

фактор «Загроза передчасних пологів») отримали оцінку інформативності 80 і вище, саме ці показники і відібрано для побудови прогностичної моделі. До відібраних показників увійшли анамнестичні дані (самовільні викидні та внутрішньоматкові втручання), генетичні фактори, інфекційні захворювання, загроза переривання вагітності та гормональні показники (зниження рівня прогестерону, підвищення концентрації кортизолу в крові в 11-12 тижнів вагітності), що відповідає загальноприйнятій концепції ІЦН [178].

Відповідно до Байєсівського підходу для вибраних факторів ризику розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) і сформована диференціально-прогностична таблиця (ДПТ), у якій показники, що задіяні в алгоритмі прогнозування, розташовані за спаданням інформативності.

Крім ПК при роботі алгоритму прогнозування використовуються 2 прогностичних пороги, які були обрані нами як  $a_1=+10$  та  $a_2= - 10$ .

Алгоритм прогнозування застосовується наступним чином. Показники з ДПТ розглядаються за порядком і розраховується сума відповідних ПК. Якщо сума ПК досягає прогностичного порога  $a_1$  розрахунки припиняються і результат прогнозування «високий ризик несприятливих наслідків вагітності», якщо сума досягає від'ємного порога  $a_2$  – результат «низький ризик несприятливих наслідків вагітності». У випадку, коли розглянуті всі показники, а пороги так і не досягнуті, результат вважається невизначеним.

Для перевірки точності роботи створеного алгоритму провели його тестування на 30 вагітних з ІЦН. Отримали результати прогнозування: 16 пацієнток - «високий ризик несприятливих наслідків вагітності», 2 – результат невизначений, 12 - «низький ризик несприятливих наслідків вагітності». Подальше спостереження за жінками виявило наступне. Прогноз підтвердився у 27 жінок (у 13 жінок з високим ризиком вагітність завершилась передчасними пологами, всі 12 жінок з низьким ризиком та 2 жінки з невизначеним прогнозом народили в термін). Не виправдався прогноз у 3 пацієнток з прогнозовано високим ризиком, які народили в термін. Отже, точність алгоритму склала 90,0 %, чутливість – 81,3 % (3

хибнопозитивних результати), специфічність – 100 % (відсутність хибнонегативних результатів).

Отже, до переваг розробленого алгоритму можна віднести високу точність, чутливість і специфічність, простоту застосування, зрозумілу сутність роботи та інтерпретації результатів, можливість застосування при неповних даних (деякі показники, наприклад, генетичні можуть бути пропущені).

На сьогодні не існує чітких критеріїв госпіталізації для попередження передчасних пологів при ІЦН, яка часто констатується постфактум, коли вагітність вже не вдається пролонгувати [177]. В той же час вчасно проведені терапевтичні заходи у більшості випадків дозволяють зберегти вагітність до термінів доношеності. На жаль лише незначна частка жінок зі звичним невиношуванням і факторами ризику ІЦН своєчасно звертаються на прегравідарному етапі з метою планування вагітності, а у переважній більшості випадків комплексно обстежуються вже з ускладненнями вагітності [179].

Структурне посилення шийки серкляжем - є ефективним методом лікування ІЦН [166]. Анатомічні, біохімічні та клінічні дані рандомізованих досліджень та спостережень систематично рекомендують таку тактику. Одним із основних методів лікування для жінок з попередніми втратами у другому триместрі або передчасними пологами є трансвагінальний цервікальний серкляж [157]. показники успіху, особливо для серкляжу за показаннями УЗД та анамнезу, є досить високими. Однак для 14%, у яких ці методи все ще не дають результатів, потрібна інша стратегія лікування, якою може виступити трансабдомінальний серкляж [160]. Проведені нами дослідження також показали, що накладення транвагінального серкляжу не завжди ефективно, тому ми пропонуємо трансабдомінальний серкляж лапароскопічним доступом для окремих груп пацієнток.

Останні дані свідчать про те, що абдомінальний серкляж покращує неонатальні результати порівняно з повторним вагінальним серкляжем у пацієнтів, у яких один попередній вагінальний серкляж був невдалим [164].

Оскільки трансвагінальний серкляж часто є успішним, у більшості випадків трансабдомінальний підхід не слід розглядати, як лікування першої лінії при ІЦН. Проте для жінок, у яких в анамнезі не вдале накладення трансвагінального серкляжу, доведено, що трансабдомінальний серкляж знижує частоту передчасних пологів і ПРПО порівняно зі спробою трансвагінального серкляжа за показаннями в анамнезі [169]. Проведений систематичний огляд результатів вагітності після трансабдомінального встановлення серкляжу повідомив про виживання новонароджених у 96,5% і частоту пологів після 34 тижнів вагітності у 83% пацієток [132].

Автори дослідження [87] відзначили покращення акушерських результатів при розміщенні серкляжа прекоцептуально порівняно з встановленням у 9 – 10 тижнів вагітності з частотою пологів після 34 тижнів вагітності у 90% проти 74% пацієток відповідно.

Ми пропонуємо диференційовану тактику ведення таких жінок на прекоцепційному етапі та при вагітності, що включає розроблений алгоритм прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального чи трансвагінального серкляжа з урахуванням анамнестичних даних, сонографічного вимірювання ДШМ та фізикальних показників у II триместрі вагітності (розкриття вічка).

Накладення трансвагінального серкляжу не завжди ефективно, а у деяких жінок технічно складно або неможливо, тому ми пропонуємо інноваційний підхід – трансабдомінальний серкляж лапароскопічним доступом для окремих груп пацієток.

Для перевірки ефективності запропонованої тактики лікування звичного невиношування, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю, на етапі прекоцепційного консультування у жіночій консультації відібрано 30 пацієток з анамнезом невиношування внаслідок ІЦН (27 пацієток) та

після операцій на матці – 3 жінки після трахелектомії. Жінкам після трахелектомії та двом пацієнткам з неефективним вагінальним серкляжем в попередніх вагітностях відразу було запропоновано трансабдомінальне накладення серкляжу до вагітності. За згодою операція лапароскопічним доступом проведена двом пацієнткам з анамнезом неефективного серкляжу, на момент закінчення дисертаційного дослідження вагітність у цих жінок ще не настала. У останніх 25 жінок проведено прогнозування неефективності вагінального серкляжу, результат «високий ризик неефективності вагінального серкляжу» отримано у 7 жінок, яким теж було запропоновано прееконтрацепційний трансабдомінальний серкляж, на проведення якого не отримано згоди. Отже, 28 пацієнткам надано звичайні рекомендації по підготовці до вагітності та наголошено на необхідності при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про профілактичне встановлення серкляжу трансабдомінальним або трансвагінальним доступом.

У всіх 28 пацієнток групи дослідження проведено спостереження від настання вагітності до її завершення.

У 8 вагітних жінок з невиношуванням в анамнезі при попередній вагітності накладався серкляж, а 11 - мали 2 і більше випадків невиношування в анамнезі на тлі ІЦН. Для цих 19 жінок проведено прогнозування, за яким 10 отримали результат «високий ризик неефективності трансвагінального серкляжу», на підставі чого їм запропоновано трансабдомінальний серкляж, від якого вони відмовились, тому у 14-16 тижнів їм накладено профілактичний трансвагінальний серкляж. 6 жінок з одним випадком невиношування в анамнезі підлягали моніторингу ДШМ у 16-24 тижні вагітності, в результаті якого у 3 з них виявлено укорочення ДШМ менше 25 мм, а у 1 – розширення вічка при фізикальному обстеженні – цим 4 жінкам накладено лікувальний вагінальний серкляж. Ще у 2 жінок до терміну пологів не спостерігалось ознак ІЦН, пологи у них були терміновими.

Три пацієнтки зі станом після трахелектомії для накладення шва на шийку матки були прооперовані трансабдомінально лапароскопічним доступом у 6-9 тижнів вагітності. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не відзначено. Жодного випадку переведення на лапаротомію не було. Всі жінки розроджені методом кесаревого розтину у 37-38 тижнів вагітності. Народились живі діти у задовільному стані (7-8 балів за шкалою Апгар).

Порівнювали перебіг та наслідки вагітності у 23 пацієток з трансвагінальним серкляжом, лікування невиношування яких здійснювалось згідно розробленої тактики, з групою жінок (80 пацієток), ведення ІЦН у яких здійснювалось згідно діючих протоколів МОЗ.

Ефективність запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування і його структура. Не спостерігалось жодного випадку пізніх викиднів. Частота передчасних пологів суттєво знизилась з 37,5 % до 21,7 % проти, при цьому випадків дуже ранніх передчасних пологів (до 28 тижнів) не спостерігалось. У структурі невиношування 80,0 % - це частка передчасних пологів у терміні 34-36 тижнів вагітності (проти 35,5 % при веденні за протоколами МОЗ). Частота ПРПО знизилась у 4 рази (8,7 % проти 36,3 %).

Значно покращився і стан новонароджених. Так, частота народження дітей у стані асфіксії знизилась більш ніж у 2 рази (17,4 % проти 43,4 %), причому не було жодного випадку народження у стані тяжкої асфіксії. Частота ускладнень раннього неонатального періоду знизилась на 20 % (43,5 % проти 63,2 %), переважно за рахунок зниження частоти таких небезпечних ускладнень як синдром дихальних розладів (13,0 % проти 31,6 %) та порушення ЦНС (17,4 % проти 44,7 %).

Резюмуючи, можна відмітити, що застосування запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, дозволило суттєво знизити частоту невиношування та покращити його структуру, уникнути випадків спонтанних викиднів та неонатальної смертності, покращити стан

новонароджених, що дозволяє рекомендувати впровадження даної тактики в практичну роботу закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

## ВИСНОВКИ

1. Звичне невиношування є травмуючим розладом вагітності, з яким стикаються приблизно 2,5% жінок, які намагаються завагітніти. Серед багатьох причин звичного невиношування окремо стоїть проблема істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), на яку припадає від 0,1% до 1% серед усіх ускладнень вагітності. З ІЦН пов'язано 16% - 20% усіх втрат плода у другому триместрі та 10% передчасних пологів. Основним методом корекції ІЦН лишається вагінальний серкляж, ефективність залежать від показів та терміну вагітності і коливається від 65 до 85 %. Наразі не існує визначених критеріїв хірургічної корекції ІЦН на етапі планування вагітності саме у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Отже, розроблення інноваційного підходу до лікування звичного невиношування вагітності при ІЦН шляхом накладання інтракорпорального шва є актуальним завданням сучасного акушерства.

2. Частота істміко-цервікальної недостатності в середньому за 5 років склала 1,9 % з деякою тенденцією до зростання від 1,6 % до 2,2 %. До медико-соціальних особливостей вагітних з ІЦН можна віднести вік старше 35 років, ожиріння, хвороби сечовидільної системи, цервікальна ектопія, хронічні інфекційні захворювання статевої сфери, ексцизію шийки матки, внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу, самовільні викидні та медичні аборти, завмерла вагітність в анамнезі. Звичне невиношування діагностують у 15,7 % пацієток. Для корекції ІЦН найчастіше застосовують цервікальний серкляж (42,2 %), після застосування якого частота передчасних пологів склала 31,4 %, що достовірно нижче відносно найменш ефективного лікування – прогестеронотерапії (52,0 %).

3. Після корекції ІЦН накладанням шва трансвагінально у 42,5 % жінок вагітність закінчується несприятливо, серед них пізні викидні складають 11,8 %, передчасні пологи до 28 тижнів вагітності – 32,8 %, 28-33 тижні – 20,6 %, 34–36 тижні – 35,3 % пацієток. До найбільш значимих факторів несприятливого закінчення вагітності можна віднести: загроза



передчасних пологів при даній вагітності (ВШ=10), самовільні викидні в анамнезі (ВШ=5,93), ознаки нДСТ (ВШ=5,54), інфекційні захворювання сечовидільної системи (ВШ=5,26), загроза переривання вагітності (ВШ=5,01), 2 і більше внутрішньоматкових втручань з розширенням цервікального каналу (ВШ=4,67), захворювання серцево-судинної системи (ВШ=4,47), гестаційний діабет при даній вагітності (ВШ=4,41), хвороби сечовидільної системи (ВШ=4,4), синдром вегетативної дисфункції (ВШ=3,9), хронічний ендометрит/сальпінгофорит (ВШ=3,78), загострення інфекції сечостатевої сфери (ВШ=3,63).

4. Несприятливе закінчення вагітності при ІЦН асоціюється порушеннями гормонального статусу вже з ембріонального періоду гестації з поглибленням у ранньому фетальному періоді, що проявляється зниженням прогестерону та естрадіолу, зміною їх співвідношення в бік гіперестрогенемії, зниженням плацентарного лактогену та зростанням гормону стресу кортизолу. Гормональна кількоцитологія цих жінок підтверджує прогестероново-естрогеновий дисбаланс: у 23,5 % пацієнок виявляється найбільш несприятливий корніфікаційний тип мазка. Маркером несприятливого закінчення вагітності може бути мазок цитолітичного типу. Наявність мутантного алелю T2 поліморфізму PGR (Alu-інсерція), комбінація гомозиготних генотипів T2T2+GG поліморфних варіантів генів PGR (Alu-інсерція) і ESR1(A351G), гіперметилування промоторної ділянки гену рецептора естрогена  $\alpha$  (ESR1) можуть вказувати на ризик несприятливого закінчення вагітності при ІЦН.

5. Алгоритм прогнозування, який полягає в послідовному розрахунку суми прогностичних коефіцієнтів 12 найбільш інформативних показників (медико-соціальні, акушерсько-гінекологічний анамнез, генетичні і епігенетичні фактори, гормональні показники, перебіг даної вагітності), дозволяє навіть при неповних даних з високою точністю (90,0 %), чутливістю (81,3 %) та специфічністю (100 %), оцінювати ризик несприятливого закінчення вагітності при ІЦН.

6. Інноваційна тактика ведення жінок зі звичним невиношуванням, обумовленим ІЦН, на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального чи трансвагінального серкляжа з урахуванням анамнестичних, сонографічних та фізикальних показників, дозволила уникнути невиношування, суттєво знизити частоту передчасних пологів (з 37,5 до 21,7 %) та покращити їх структуру (80 % - пологи у терміні 34-36 тижнів, 20 % - 28-34 тижні), уникнути випадків перинатальної смертності, покращити стан новонароджених.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Окремим групам пацієнток рекомендовано накладення трансабдомінального серкляжу лапароскопічним доступом на преконцепційному етапі або на ранніх термінах вагітності (6-9 тижнів):

- звичне невиношування вагітності (2 і більше втрат вагітності у терміні гестації до 22 тижнів) або передчасні пологи на тлі ІЦН;
- вроджене (наприклад, аномалії розвитку, або геніальний інфантилізм) вкорочення шийки матки;
- набуте вкорочення шийки матки (наприклад, після глибокої конізації або трахелектомії з приводу раку шийки матки зі збереженням матки);
- стан після невдалої спроби накладання вагінального серкляжа, або коли він був неефективним при попередній вагітності.

Для накладення інтракорпорального шва на шийку матки використовують мерсиленову стрічку.

2. Жінкам з серкляжом при попередній вагітності та з анамнезом, обтяженим невиношуванням вагітності - спонтанним перериванням вагітності у II триместрі або ранніми передчасними пологами на тлі ІЦН, проводиться прогнозування ефективності вагінального серкляжу і в разі негативного висновку прогнозу також рекомендується трансабдомінальне розміщення шва до зачаття.

3. При відмові жінки від трансабдомінального серкляжу до зачаття, їй рекомендується при настанні вагітності якомога раніше звернутись для вирішення питання про встановлення трансабдомінального або трансвагінального серкляжу на ранніх термінах вагітності.

4. Кесарів розтин при трансабдомінальному серкляжу виконується між 37 і 39 тижнями вагітності, при цьому серкляж можна видалити або залишити на місці для майбутньої вагітності.

**ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ**

1. Акушерство та гінекологія: у 4 томах./ В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. В.М. Запорожана. - 2-е вид., випр. – К.: ВСВ - «Медицина», 2017. - 1032 с.
2. Беглов Д. Е., Артымук Н. В., Новикова О. Н. (2019). Истмико-цервикальная недостаточность: распространенность и клинико-анамнестические особенности. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, 3 (25), 21-24. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13003
3. Бенюк В.О., Корнієць Н.Г., Олешко В.Ф. Сучасні аспекти етіології та патогенезу істміко-цервікальної недостатності. Здоровье женщины №9 (135)/2018. 10-14.
4. Беспалова О. Н., Саргсян Г. С. (2017). Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней, 66 (3), 157-168.
5. Бойко В. И., Никитина И. Н., Сухарев А. Б., Калашник Н. В. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности Запорожский медицинский журнал. Том 20, № 5(110), 681-685.
6. Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Кондратюк В. К., Калашник Н. В. Профілактика невиношування багатоплідної вагітності з використанням розвантажувального акушерського песарія Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. № 1:23-28.
7. Булиенко С.Д. Невынашивание и перенашивание беременности / С.Д. Булиенко, Г.К. Степановская, П.И. Фогел. – Киев: "Здоровье", 2012. – С. 10–97.
8. Васеленко В. В. Состояние шейки матки у беременных женщин с риском формирования истмико-цервикальной недостаточности и невынашивания беременности: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец.

- 14.00.01 „Акушерство и гинекология” / В. В. Васеленко. – Киев, 2008. – 18 с.
9. Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С.; Веропотвелян П.Н., П.С.Горук  
Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности  
Медицинские аспекты здоровья женщины 1 (97)' 2016: 5-13.
10. Веропотвелян П. Н. Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов / П. Н. Веропотвелян, В. В. Белая, Н. П. Веропотвелян // Здоровье женщины. – 2014. – № 3. – С. 78 – 83.
11. Ветров В. В., Иванов Д. О., Резник В. А., Романова Л. А., Рязанов В. В., Николаев А. В., Садыкова Г. К. (2019). Методы эфферентной терапии в пролонгировании беременности при истмико-цервикальной недостаточности (два клинических наблюдения). Педиатр, 10 (1), 98-103.
12. Воробйова П, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2017;3(119):113-16.
13. Голяновский О.В. Истмико-цервикальная недостаточность: современные методы коррекции /О.В. Голяновский, В.В. Мехедко, И.Д. Галич //Жіночий лікар. – 2012. – № 2. – С. 39
14. Горovenko Н.Г., Вовк И.Б., Трохимович О.В., Россоха З.И. Молекулярно-генетические аспекты ранних репродуктивных потерь / Н.Г. Горovenko [та ін.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 2. — 14 – 22.
15. Гурбанова С.Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмикоцервикальной недостаточностью и маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вестник РУДН. Серия медицина, акушерство и гинекология. 2009;6:196-201.
16. Джобава Э.М., Степанян А.В., Любанская С.В., Кнышева И.Г., Доброхотова Ю.Э. Синдром привычной потери беременности у пациенток

- с истмико – цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии // Проблемы репродукции. – 2011. № 3. – С. 98-104.
17. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А., Нагорнюк В. Т. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья) // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Поліграф плюс», 2014. – С. 125-129.
18. Жабченко И.А. Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. Охрана материнства и детства. 2015; 1 (25): 58-75.
19. Жабченко И.А., Занько С.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: Классификация, этиопатогенез, диагностика, Методы профилактики и коррекции. Охрана материнства и детства. 2020; №1 (35): 64-77.
20. Жук СІ. Проблема невиношування вагітності в сучасному акушерстві. [Електронний ресурс] Доступно: [http:// ag1.bsmu.edu.ua/novini/untitledpost/naukovij-simpozium-zmiznarodnouucastu-reproduktivne-zdorov-a-molodi/s-i-zukproblemanevinosuvanna-vagitnosti-v-sucasnomu-akuserstvi](http://ag1.bsmu.edu.ua/novini/untitledpost/naukovij-simpozium-zmiznarodnouucastu-reproduktivne-zdorov-a-molodi/s-i-zukproblemanevinosuvanna-vagitnosti-v-sucasnomu-akuserstvi)
21. Запорожан В. М., Чайка В. К., Маркін Л. Б. та ін Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник. Т.1: Акушерство. – К.: ВСВ «Медицина», 2013.- 1032 с.
22. Захаренкова Т. Н., Каплан Ю. Д. (2019). Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции. Проблемы здоровья и экологии, 4 (62), 27-32.
23. Зубова И.М., Дударева Ю.А. (2019). Преждевременные роды. Причины и следствия в зависимости от гестационного срока. Бюллетень медицинской науки, 4 (16), 13-15.
24. Камінський В.В., Колесник Н.М. Особливості цервікального цитокінового балансу при істміко-цервікальній недостатності.

- Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. Т. 5, № 3. С. 86-88.
25. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. 2014. №7. С. 7-9.
26. Каплан Ю. Д., Захаренкова Т. Н. (2019). Прогнозирование спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, корригированной пессарием. Проблемы здоровья и экологии, (4 (62)), 43-48.
27. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М., Гусева О.И., Лебедева Н.В., Покусаева К.Б., Михайленко О.А. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). Эффективная фармакотерапия. 26/2017. Акушерство и гинекология. № 3. 12-17
28. Колесник Н. М. Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського пессарію / Н. М. Колесник // Здоровье женщины. - 2016. - № 2. - С. 65-67.
29. Колесник Н. М. Септичні ускладнення вагітності на тлі лікування істміко-цервікальної недостатності / Н. М. Колесник // Вісник проблем біології і медицини. - 2016. - Вип. 1(1). - С. 175-178.
30. Кононенко И.С. (2020). 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, 19 (3), 50-58.
31. Коньков Д.Г., Булавенко О.В., Галич С.Р., Жабченко І.А., Старовер А.В., Журавльов О.Ю. Профілактика передчасних пологів (методичні рекомендації) Київ – 2017. – 56 с.

32. Коньков Д.Г., Булаченко О.В., Старовер А.В. та ін. Комплексна прогностична оцінка стану шийки матки щодо виникнення істміко-цервікальної недостатності. Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я №170 – 2016. – 4 с.
33. Лакатош В.П., Наритник Т.Т., Біла В.В., Аксьонова А.В., Ткаліч В.О. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії Здоров'я жінки №7 (93)/2014: 10-18.
34. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2016. – Т.10, №2. – С.64-69.
35. Маркін Л.Б, Прокіп У.Є. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Поліграф плюс», 2014. – С. 2315-232.
36. Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С. (2019). Эффективность использования тесьмы из полиэстера для коррекции истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин. Вестник Витебского государственного медицинского университета, 18 (6), 37-42.
37. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 „Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року”. Клінічний протокол „Невиношування вагітності”.
38. Носенко Е. Н., Камел Б. (2019). Особенности течения беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при различной тактике ведения. Вісник морської медицини, 2 (83), 54-59. doi: 10.5281/zenodo.3267364
39. Носенко Е. Н., Камел Бакари Особенности течения беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при различной тактике ведения // Вісник морської медицини. 2019. №2 (83). С. 54-59.
40. Олешко В. Ф., Жабченко І. А., Майданник І. В., Вигівська Л. М. Патогенетичне обґрунтування терапії у вагітних з функціональною



- недостатністю обтураційної функції шийки матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 2018; 2 (42): 120-125.
41. Падруль М.М., Галинова И.В., Олина А.А., Садыкова Г.К. (2020). Особенности стратификации риска преждевременных родов. Анализ риска здоровью, (1), 165-176.
42. Петриченко Ю. Г., Колода Ю. А., Коренная В. В., Подзолкова Н. М. (2019). Гистероскопический серкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников. *Consilium Medicum*, 21 (6), 38-41.
43. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. (2018). Преждевременные роды при истмико-цервикальной недостаточности. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 20 (4), 115-119.
44. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77.
45. Романенко Т. Г. Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью высокого инфекционного риска / Т. Г. Романенко, Е. И. Кротик // *Здоровье женщины*. - 2015. - № 1. - С. 87-90.
46. Романенко Т. Г. Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень на тлі істміко-цервікальної недостатності / Т. Г. Романенко, О. І. Кротік // *Здоровье женщины*. - 2015. - № 2. - С. 59-61.
47. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Багатоплідна вагітність та істміко-цервікальна недостатність // *Здоровье женщины*. – 2014. - № 6 (92). – С.33-40.
48. Селихова М.С., Костенко Т.И., Карапетян С. А. (2021). Генетические аспекты проблемы истмико-цервикальной недостаточности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 1 (77), 17-20.

49. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
50. Соловей В.М. Сучасні погляди на предиктори невиношування вагітності в ранні терміни гестації (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2020. 1 (93): 50-56.
51. Тетруашвили Н. К., Агаджанова А. А. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, 2018; 2 (20): 52-57. doi: 10.24411/2303-9698-2018-00015
52. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 11–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13
53. Фотина Е.В., Закирова Р.Р., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. (2021). Дисплазия соединительной ткани в генезе истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство, гинекология и репродукция, 15 (1), 41-50.
54. Цвігун МВ. Невиношування вагітності – один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2014. - № 8 (94). – С. 44-46.
55. Шкляев А. Е., Семёнова М. В., Лялина А. С., Максимов И. Е. (2019). Оценка факторов риска сверхранных преждевременных родов. Вестник Авиценны, 21 (1), 26-32.
56. Щербина Н.А., Му’авия Салем Насер Альмарадат, Капустник Н.В., Кузьмина И.Ю. Эффективность метода биоревитализации шейки матки для предгравидарной коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Клиническая медицина Казахстана. 2016;1(39): 49-53.
57. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;2013(5):CD007873.

58. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014 Feb;123(2 Pt 1):372-379.
59. ACOG Releases Bulletin on Managing Cervical Insufficiency // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2014. – Vol. 85. – P. 81– 89.
60. Adaveri V. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review / V. Adaveri, F. Aghajafari, K. Amankwah, M. Hannah // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 187, № 4. – P. 868 – 872.
61. Agarwal A, Agarwal S, Chandak S. Role of acoustic radiation force impulse and shear wave velocity in prediction of preterm birth: a prospective study. *Ultrasound (Leeds, England)* 2018;59:755–62.
62. Alas QMDA, Lee CL, Kuo HH, Huang CY, Yen CF. Interval Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage (ILTACC) Using Needleless Mersilene Tape for Cervical Incompetence. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2020 Aug 1;9(3):145-149.
63. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD008991.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 pt 1): 372-379.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. // *Obstet Gynecol.* – 2014. – V.123(2 Pt1). – P.372-9.
66. Arabin H. Pessartherapie (Therapy with pessaries) In: Martius G, editor. *Gynäkologie: Stuttgart, New York: Thieme; 1991:263-276.*
67. Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Nelen W., Peramo B., Quenby S., et al. The ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open.* 2018;2018:hoy004.

68. Bahia W, Soltani I, Haddad A, Soua A, Radhouani A, Mahdhi A, Ferchichi S. Association of genetic variants in Estrogen receptor (ESR)1 and ESR2 with susceptibility to recurrent pregnancy loss in Tunisian women: A case control study. *Gene*. 2020 Apr 30;736:144406.
69. Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*.2015;125(6):1313–1320.
70. Basbug A, Bayrak M, Dogan O, et al. McDonald versus modified Shirodkar rescue cerclage in women with prolapsed fetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33: 1075-1097.
71. Bayrak M, Gul A, Goynumer G. Rescue cerclage when foetal membranes prolapse into the vagina. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37:471-475.
72. Bégin P., Nadeau K. C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014, May 28; 10 (1): 27.
73. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):663-671.
74. Berghella V., Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;9:CD007235.
75. Bernalova O, Sargsyan G, Ailamazyan E. The efficacy of insertion of the Arabin pessaries for correction of cervical incompetence and prevention of preterm birth. *J Giorn It Gin*. 2016;38.
76. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
77. Bolla, D., Gasparri, M.L., Badir, S. et al. Cervical length after cerclage: comparison between laparoscopic and vaginal approach. *Arch Gynecol Obstet* 2017. 295, 885–890 ().
78. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:233-47.

79. Brown RG, Chan D, Terzidou V, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, MacIntyre DA, Bennett PR. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):916-925.
80. Burger NB, Einarsson JI, Brolmann HA, Vree FE, McElrath TF, JA Huirne, «Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study». *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:4:273.e1- 273.e12
81. Cho SH, Park KH, Jung EY, et al. Maternal Characteristics, Short Mid-Trimester Cervical Length, and Preterm Delivery. *J Korean Med Sci*. 2017 Mar;32(3):488-494.
82. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, the American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 130: Prediction and prevention of preterm birth. *Obstet. Gynecol*. 2012;120:964–973.
83. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jul;219(1):10-25.
84. Carihfield E. G., Shibata R., Moskowitz O., Rodriguez-Ayala G., Nimaroff M. L. Transabdominal cerclage for managing recurrent pregnancy loss *OBG Manag.* 2020 May;32(5):36-38, 40-42  
<https://www.mdedge.com/obgyn/article/221832/obstetrics/transabdominal-cerclage-managing-recurrent-pregnancy-loss>
85. Dahlke JD, Sperling JD, Chauhan SP, Berghella V. Cervical Cerclage During Periviability: Can We Stabilize a Moving Target? *Obstet Gynecol*. 2016 May;127(5):934-940.
86. Davidson L. [et al.] Maternal race/ethnicity and cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016; 214 (1): S441.
87. Dawood F, Farquharson RG. Transabdominal cerclage: preconceptional versus first trimester insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:27-31.

88. Deanna J, Abuzied O, Islam F, Vettriano I, Rocha F, Abuzeid M. The place for prophylactic cerclage in the infertile patient with established cervical incompetence who conceived twins after septum reduction. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017 Jun;9(2):71-77. PMID: 29209482; PMCID: PMC5707775.
89. Demirel C, Goksever Celik H, Tulek F, Kucukdemir B, Gokalp D, Ergin T, Lembet A. Fertility outcomes after preconceptional laparoscopic abdominal cerclage for second-trimester pregnancy losses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Feb;257:59-63.
90. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Dec 10;6(1):98.
91. Drassinower D, Coviello E, Landy HJ, et al. Outcomes after periviable ultrasound-indicated cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:932-938.
92. Durnwald C.P., Walker H., Lundy J.C., Iams J.D. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193:1170–1174.
93. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 May 17;9:331-345.
94. Eleje GU, Ikechebelu JI, Eke AC, et al. Cervical cerclage in combination with other treatments for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 15;2017(11):CD012871.
95. Esplin M.S., Elovitz M.A., Iams J.D., et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA.* 2017;317:1047–1056.
96. Figueroa R, Crowell R, Martinez A, et al. McDonald versus Shirodkar cervical cerclage for the prevention of preterm birth: impact of body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:3408-3414.

97. Gardini ES, Chen GG, Fiacco S, Mernone L, Willi J, Turecki G, Ehlert U. Differential ESR1 Promoter Methylation in the Peripheral Blood-Findings from the Women 40+ Healthy Aging Study. *Int J Mol Sci*. 2020 May 21;21(10):3654.
98. Gebruers M. Laparoscopic Transabdominal Cerclage / M. Gebruers, Y. Jacquemyn, J. Cornette // *Surgical Science*. – 2013. – Vol. 4. – P. 231 – 235.
99. Gibb D., Saridogan E. The role of transabdominal cervical cerclage techniques in maternity care. *Obstet Gynaecol*. 2016; 18: 117-125
100. 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 May 12;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0. Epub 2012 Apr 3. Erratum in: *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1790.
101. Han Y, Li M, Ma H, Yang H. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;48(7): 648-655.
102. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J Jr, Sorokin Y, Varner MW, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2010;115(2 Pt 1):234-42.
103. Hirsch L., Yeoshoua E., Miremberg H., et al. The association between Mullerian anomalies and short-term pregnancy outcome. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2016;29:2573–2578.
104. Huang X, Ma N, Li TC, et al. Simplified laparoscopic cervical cerclage after failure of vaginal suture: technique and results of a consecutive series of 100 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:146-50.
105. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Nov;99(11):1519-1526.
106. Iavazzo C, Minis EE, Gkegkes ID. Robotic assisted laparoscopic cerclage: A systematic review. *Int J Med Robot*. 2019 Feb;15(1):e1966.

107. Ishioka S, Mariya T, Someya M, Saito T. Transabdominal cerclage (TAC) as a new tool for the treatment of cervical incompetence (CI). *Ann Transl Med.* 2020 May;8(9):571.
108. Kagan K.O., Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (3):358–362.
109. Kazanets A. et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles, and potential. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer. The Authors.* 2016; 1865 (2): 275–88.
110. Khalifeh A., Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: Ten reasons why it should be implemented. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214:603.
111. Khalil A., Rodgers M., Baschat A., et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy: ISUOG Guidelines. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016;47:247–263.
112. Khalil H. et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. *Epigenetics.* 2016; 11 (5): 381–8
113. Khan N, Zargar MH, Ahmed R, Godha M, Ahmad A, Afroze D, Masoodi SR. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy loss in Kashmiri population (North India). *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Dec;47(12):4329-4339.
114. Kim S, Hill A, Menderes G, et al. Minimally invasive abdominal cerclage compared to laparotomy: a comparison of surgical and obstetric outcomes. *J Robot Surg.* 2018;12:295-301
115. Kirn V, Strake L, Thangarajah F, Richters L, Eischeid H, Koitzsch U, Odenthal M, Fries J. ESR1-promoter-methylation status in primary breast cancer and its corresponding metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Oct;35(7):707-712.
116. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al. ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy Terminology for pregnancy loss prior to viability: a



- consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015;30(3):495–498.
117. Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A., Chubei, G.V., et al. “Progins (T2) variant of the PGR gene may reduce the ESR1 gene-dependent risk of uterine leiomyoma development”. *World of medicine and biology 2* (2021): 58-63.
  118. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017 Dec;41(8):505-510.
  119. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Bennett P., Paraskeva E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.
  120. Laughon S.K., Albert P.S., Leisher K., Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: Recurrent preterm delivery by subtype. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210:131.e1–131.
  121. Lee KN, Whang EJ, Chang KH, et al. History-indicated cerclage: the association between previous preterm history and cerclage outcome. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61:23-29. doi:10.5468/ogs.2018.61.1.23.
  122. Lee SM, Park KH, Jung EY, Cho SH, Ryu A. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Jul;42(7):776-83.
  123. Li J, Song D, Feng X, Huang X, Xia E, Li T. The association of chronic endometritis with mid-trimester loss due to cervical incompetence and the outcome of laparoscopic cervical cerclage. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr 3:1–7.
  124. Li W, Li Y, Zhao X, Cheng C, Burjoo A, Yang Y, Xu D. Diagnosis and treatment of cervical incompetence combined with intrauterine adhesions. *Ann Transl Med.* 2020 Feb;8(4):54.

125. Liem SM, van Pampus MG, Mol BW, Bekedam DJ. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:576723.
126. Mahdavi-pour M, Zarei S, Fatemi R, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene and the risk of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Avicenna J Med Biotechnol* 2017;9:150–4.
127. Maloni JA. Antepartum bed rest for pregnancy complications: efficacy and safety for preventing preterm birth. *Biological Research for Nursing* 2010;12(2):106-24.
128. Martínez J. A., Milagro F. I., Claycombe K. J., Schalinske K. L. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes // *Advances in Nutrition.* 2014, Jan 1; 5 (1): 71–81.
129. Mashiach S. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment. *Isr Med Assoc J.* 2021 Jan;23(1):64-65. PMID: 33443349.
130. McIntosh J., Feltovich H., Berghella V., Manuck T., Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215:B2–B7.
131. Medley N., Poljak B., Mammarella S., Alfrevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: A systematic review. *BJOG.* 2018;125:1361–1369.
132. Moawad GN, Tyan P, Awad C, Abi Khalil ED. Surgical variance between postconceptional and preconceptional minimally invasive transabdominal cerclage placement. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):414.e1-414.e2.
133. Moawad GN, Tyan P, Bracke T, et al. Systematic review of transabdominal cerclage placed via laparoscopy for the prevention of preterm birth. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:277-286.
134. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic J, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with

- cerclage have a good prognosis. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(5): 500-509.
135. Mu, Fangxiang MMA; Shi, Minge BDb; Huang, Li BDc; Wang, Dafen BDd; Shen, Aiqun MDe,\* . The role of estrogen receptor-beta gene +1730G/A polymorphisms in recurrent pregnancy loss: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*: February 19, 2021 - Volume 100 - Issue 7 - p e24398
136. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015;48:1511–23.
137. Navathe R., Saccone G., Villani M., Knapp J., Cruz Y., Boelig R., Roman A., Berghella V. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2019;32:1853–1858.
138. Nisse V. Clark Laparoscopic abdominal cerclage. *Contemporary OB/GYN Journal* 2021 Vol 66 No 1 <https://www.contemporaryobgyn.net/view/laparoscopic-abdominal-cerclage>
139. Nooshin E, Mahdiss M, Maryam R, Amineh SN, Somayyeh NT. Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation. *J Med Life*. 2020 Oct-Dec;13(4):536-542.
140. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018 Feb 1;17(3):220-227.
141. Pagani G., Stagnati V., Fichera A., Prefumo F. Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2016;48:56–60.
142. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep; 213(3): 403.
143. Paliychuk, O. V., Polishchuk, L. Z., Rossokha, Z. I., et al. Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in

- women with family history of cancer. *Experimental oncology* 40.1 (2018): 59-67.
144. Pan H, Suo P, Liu C, et al. The ESR1 gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:161–4.
145. Pandey S, Murdia K, Chandra V, Murdia A. Re: Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study: Progesterone receptor genetic variants as predictors of recurrent pregnancy loss: an epidemiological study. *BJOG*. 2018 May;125(6):761.
146. Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit*. 2019 Jun 6;25:4202-4206.
147. Pereira S, Frick AP, Poon LC, et al. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;44:468–75.
148. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103–1111.
149. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017
150. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017.
151. Refeat MM, Shalabi T, El-Bassyouni HT, Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women. *Mol Biol Rep*. 2021 May;48(5):4413-4420.
152. Reicher L, Fouks Y, Yogev Y. Cervical Assessment for Predicting Preterm Birth-Cervical Length and Beyond. *J Clin Med*. 2021 Feb 7;10(4):627.

153. Roman AR, Da Silva Costa F, Araujo Júnior E, Sheehan PM. Rescue Adjuvant Vaginal Progesterone May Improve Outcomes in Cervical Cerclage Failure. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Aug;78(8):785-790.
154. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2014;19(1):15-26.
155. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science.* 2014;345:760–765. doi: 10.1126/science.1251816
156. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P., Gotsch F., Hassan S., Erez O., Chaiworapongsa T., Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(Suppl. S3):17–42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
157. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, Guideline No. 17. The Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. 2011. [Accessed January 10, 2017]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatmentcouples-recurrent-miscarriage-green-top->
158. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). Cervical Cerclage. Green-top Guideline No.60 May 2011.
159. Saccone G, Berghella V. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Mar;125(3):663-672.
160. Salmeen KE, Parer JT. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):335-6.
161. Salomon L.J., Diaz-Garcia C., Bernard J.P., Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: Non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33:459–464.
162. Schubert RA, Schleussner E, Hoffmann J, et al. Ergebnisse der Cerclage nach Shirodkar bezüglich der Prävention der Frühgeburtlichkeit--eine retrospektive Analyse [Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage--

- clinical results of a retrospective analysis]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014 Aug;218(4):165-70.
163. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, 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 Mar;210:217-224.
164. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, et al. MAVRIC: A Multicentre Randomised Controlled Trial of Transabdominal Versus Transvaginal Cervical Cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;222(3):261.e1-261.
165. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1402–1408.
166. Slager J, Lynne S. Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2012;57
167. Smith RB, Brink J, Hu C, Gerkin R, Perlow JH, Mourad J. Robotic Transabdominal Cerclage vs Laparotomy: A Comparison of Obstetric and Surgical Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Jul-Aug;27(5):1095-1102.
168. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2009;142(1):3-11.
169. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, et al. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:859-866.
170. Son GH, Choi SY, Ju YJ, et al. Whole blood RNA sequencing reveals a differential transcriptomic profile associated with cervical insufficiency: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021 Feb 24;19(1):32.

171. Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3.
172. Steenhaut P, Hubinont C, Bernard P, Debiève F. Retrospective comparison of perinatal outcomes following emergency cervical cerclage with or without prolapsed membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jun;137(3):260-264.
173. Sumners JE, Kuper SG, Foster TL. Transabdominal Cerclage. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:295-301.
174. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 Apr 21;9:245-254.
175. Thakur M, Mahajan K. Cervical Incompetence. 2020 Sep 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30247829.
176. Titiz H. Tips and Tricks: Preconceptional Laparoscopic Cervical Cerclage Made Easier and Safer With the Titiz Uterovaginal Manipulator. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct;22(6):932-3.
177. Toth B., Würfel W., Bohlmann M., et al. Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF registry number 015/050) *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78:364–381. doi: 10.1055/a-0586-4568.
178. Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:555-8.
179. Tulandi T, Alghanaim N, Hakeem G, Tan X. Pre and post-conceptional abdominal cerclage by laparoscopy or laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Nov-Dec;21(6):987-93.
180. Umstad M. P. Transabdominal cervical cerclage / M. P. Umstad, M. A. Quinn, A. Ades // *The Journal Of The Institute Of Obstetrics And Gynaecology.* – 2013. – Vol. 33 (7). – P. 682 – 684.

181. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):106-12.
182. Vink J, Mourad M. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? *Semin Perinatol.* 2017 Nov;41(7):427-437.
183. Vink J, Myers K. Cervical alterations in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:88-102.
184. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):31-33.
185. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, He B, Hu B. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(29):e16449.
186. Wang Y, Gu X, Tao L, Zhao Y. Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Oct 12;16(1):308.
187. Warren J. E. Genetics of the cervix in relation to preterm birth / J. E. Warren, R. M. Silver // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33. – № 5. – P. 308 – 311.
188. 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.
189. 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.
190. Wierzchowska-Opoka M, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B. Emergency Cervical Cerclage. *J Clin Med.* 2021 Mar 18;10(6):1270.
191. Yoo HN, Park KH, Jung EY, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an



asymptomatic short cervix ( $\leq 25$  mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid. *PLoS One*. 2017 Jul 10;12(7):e0180878.

192. Yüksel Şimşek S, Şimşek E, Doğan Durdağ G, Alemdaroğlu S, Baran ŞY, Kalaycı H. Prevention of preterm delivery by cervical cerclage; a comparison of prophylactic and emergency procedures. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021 24;22(1):22-28.
193. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3-55.
194. Zhou Q, Acharya G. Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:905829.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

1. Камінський А. В., Жданович О. І., Коломійченко Т. В., Ісмаїлов Р. І., Янюта С.М. Істміко-цервікальна недостатність: анамнез, перебіг і наслідки вагітності (ретроспективний аналіз)Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України 2021. № 1(47). С.30-38*(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
2. Ісмаїлов Р. І. Генетичні аспекти несприятливих наслідків вагітності при істміко-цервікальній недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 2(50). С.37-43.
3. Ісмаїлов Р. І. Ефективність серкляжу при істміко-цервікальній недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021. № 2(48). С.31-37.
4. Ісмаїлов Р.І., Камінський А.В., Чайка К.В., Коломійченко Т.В. Перинатальні наслідки інноваційної тактики лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатностіУкраїнський журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023. № 2. С.43-48.*(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.
5. Ісмаїлов Р. І. Генетичні аспекти несприятливих наслідків вагітності при істміко-цервікальній недостатності. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», Київ, 27-28 жовтня 2022. С.18-19
- 6.

**Додаток Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ), II-й міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора О.О. Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я», (28-29 квітня 2023 р., м. Одеса) – друге місце у презентаційно - конкурсній програмі молодих вчених за результатами власних досліджень «Від стратегії інноваційного наукового пошуку вирішення медичних проблем до практичних рекомендацій» з презентацією «Клінічний досвід застосування лапароскопічного серкляжу при істміко-цервікальній недостатності».