

©М. О. Щербина, О. П. Ліпко, І. М. Щербина, О. В. Мерцалова, Л. В. Потапова  
Харківський національний медичний університет МОЗ України

## НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – підвищення ефективності профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із звичним невиношуванням вагітності шляхом оптимізації тактики передгравідарної підготовки на підставі розробки нових консервативних методів лікування ІЦН.

**Матеріали та методи.** Вивчено перебіг вагітності та пологів у 56 жінок при одноплідній вагітності з ІЦН. Застосовано клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження, вивчено стан метаболізму сполучної тканини, проведено імунологічні дослідження, дослідження мікроциркуляції в судинному руслі шийки матки, статистичну обробку отриманих даних.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих даних визначає напрямок розвитку заходів з лікування невиношування вагітності і профілактики перинатальних втрат шляхом включення філерів на основі ГК у систему передгравідарної підготовки в жінок з ІЦН для відновлення фізіологічних процесів сполучної тканини шийки матки під час наступної вагітності.

**Висновки.** Виражені клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини, як і біохімічні ознаки патології обміну колагену і глікозаміногліканів, імунологічна дисфункція і локальні мікроциркуляторні порушення, є важливими прогностичними ознаками розвитку ІЦН і невиношування вагітності. Передгравідарна корекція ІЦН із застосуванням філерів на основі ГК має значні переваги порівняно з традиційними методами лікування ІЦН та є важливим напрямком профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність; дисплазія сполучної тканини; гіалуронова кислота.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – повышение эффективности профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности путем оптимизации тактики предгравидарной подготовки на основании разработки новых консервативных методов лечения ИЦН.

**Материалы и методы.** Изучено течение беременности и родов у 56 женщин при одноплодной беременности с ИЦН. Применено клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, изучено состояние метаболизма соединительной ткани, проведено иммунологические исследования, исследования микроциркуляции в сосудистом русле шейки матки, статистическую обработку полученных данных.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ полученных данных определяет направление развития мероприятий по лечению невынашивания беременности и профилактике перинатальных потерь путем включения филлеров на основе ГК в систему предгравидарной подготовки у женщин с ИЦН для восстановления физиологических процессов соединительной ткани шейки матки во время следующей беременности.

**Выводы.** В выраженные клинико-анамнестические признаки дисплазии соединительной ткани, как и биохимические признаки патологии обмена коллагена и гликосаминогликанов, иммунологическая дисфункция и локальные микроциркуляторные нарушения, являются важными прогностическими признаками развития ИЦН и невынашивания беременности. Предгравидарная коррекция ИЦН с применением филлеров на основе ГК имеет значительные преимущества по сравнению с традиционными методами лечения ИЦН и является важным направлением профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с невынашиванием беременности.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность; дисплазия соединительной ткани; гиалуроновая кислота.

### NEW APPROACHES IN PREVENTION OF UNFAVOURABLE PERITONEAL OUTCOMES IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

**The aim of the study** – to improve the effectiveness of prevention strategies of perinatal outcomes in women with miscarriage. The method employed included the optimization of pre-conception care. Specifically we aimed to develop new methods of treatment of cervical insufficiency based on the treatment of 56 pregnant female patients who underwent traditional and alternative methods of cervical insufficiently treatment.

**Materials and Methods.** We studied pregnancy and labour among 56 female patients (pregnant with one child only) with cervical insufficiency. Both laboratory and clinical methods were employed to study metabolic state of tissue. Furthermore, immunobiology testing as well as microcirculation in the cervical vessels was examined. The data obtained in the study was statistically analysed.

**Results and Discussion.** The analysis revealed the future directions of the development of the therapy of miscarriage and prevention of perinatal loss. The strategy proposed incorporates fillers containing hyaluronic acid into the treatment of women with cervical insufficiency in order to stimulate physiological processes of the connective tissue of the cervix during the subsequent pregnancy.

**Conclusions.** The main determinants of cervical insufficiency and miscarriage include clinical manifestation of connective tissue dysplasia, biochemical pathology of collagen and glycosamides metabolism, immunological dysfunction and local lesions of the microcirculation. Treatment of cervical insufficiency using fillers containing hyaluronic acid shows clear advantage over the traditional methods of treatment and is an important strategy in prevention of negative perinatal outcomes in women with miscarriage.

**Key words:** cervical weakness; connective tissue dysplasia; hyaluronic acid.

**ВСТУП.** Проблема невиношування вагітності є одним із найважливіших питань у сучасному акушерстві, оскільки частота мимовільних викиднів по відношенню до загального числа вагітностей досягає, за даними різних джерел, до 20 % і не має тенденції до зниження. При цьому частота передчасних пологів сягає від 5 до 11 % і саме пізні репродуктивні втрати обумовлюють до 80 % перинатальної смертності в розвинених країнах, є найбільш соціально значущою проблемою [1, 2]. Серед поліетіологічного симптомокомплексу невиношування вагітності істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є основною причиною передчасних пологів до 33–34 тижнів вагітності більш ніж у 35–40 % випадків [1, 3].

Істміко-цервікальна недостатність – патологічний стан перешийка і шийки матки, при цьому вони не здатні протистояти внутрішньоматковому тиску і утримувати плодове яйце, що збільшується в порожнині матки до своєчасних пологів (МКХ-10, код O34.3). Розрізняють органічну (посттравматична або вторинна) і функціональну форми даної патології. Вроджена форма ІЦН характерна для жінок із генітальним інфантилізмом і вадами розвитку матки. Істміко-цервікальна недостатність стає причиною передчасного переривання вагітності за рахунок укорочення і розм'якшення шийки матки, розкриття цервікального каналу призводить до порушення фізіологічних механізмів опори плодового яйця в нижньому сегменті матки. В процесі вагітності під час зростання маси плода і кількості навколоплідних вод збільшується внутрішньоматковий тиск на функціонально недостатній нижній сегмент матки, плодові оболонки пролабують у цервікальний канал, відбувається інфікування та їх передчасний розрив. Для того щоб такий розрив відбувся, досить незначного підвищення внутрішньоматкового тиску. У 6–9 % жінок цервікальна недостатність та описана клінічна картина зустрічаються навіть при першій вагітності. Більшість із цих жінок має прояви ендокринопатій, інфантилізму, постпубертатного адреногенітального синдрому тощо [1–3].

Традиційно істміко-цервікальна недостатність розцінювалася як результат травматизації шийки матки при попередніх пологах або як наслідок ендокринопатій, що призводять до гіперандрогенії. Проте в даний час велика кількість досліджень розглядає шийку матки насамперед як орган, що має сполучнотканинну структуру [4]. Принципова відмінність сполучної тканини від будь-якого іншого типу тканини – це надлишок екстрацелюлярної матриці при порівняно невеликому числі клітин. В молекулярній біології ця структура визначена як складна мережа, сформована макромолекулами протеогліканів, колагену і еластину. Взаємодіючи із клітинами, ці структурні макромолекули підтримують структурну цілісність тканин. Всі макромолекули синтезуються фібробластами, численні ланцюги протеогліканів прикріплюються до особливого виду глікозаміногліканів – полімеру гіалуронової кислоти, званого гіалуронатом. Нитки гіалуронана скріплюють структуру тканини в єдине ціле, і цей полісахаридний «гель» може протистояти стисненню і розтягуванню екстрацелюлярного середовища і в той же час забезпечувати швидку дифузію між кров'ю і клітинами сполучної тканини. Порушення спроможності процесів, що лежать в основі передчасного дозрівання шийки матки, можуть розглядатися як прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Тому визначення діагностичних мар-

керів сполучнотканинної дисфункції становлять значний інтерес з точки зору профілактики ІЦН [3, 4].

У той же час, як припускає багато авторів, більше 75 % випадків невиношування вагітності пов'язані з імуннологічними порушеннями, особливо в групах вагітних із вірусно-бактеріальною контамінацією піхви і цервікального каналу. Найбільш важливі імунopatологічні зміни, які супроводжують відторгнення вагітності, пов'язують насамперед із локальними імунними процесами і порушенням цитокінової активності, яка, у свою чергу, може впливати на структуру колагенових волокон і стан екстрацелюлярного матриксу тканин шийки матки. Результати вивчення патогенетичної ролі локальних імунних реакцій у жінок зі звичним невиношуванням часто мають суперечливий характер і диктують необхідність подальших методологічних удосконалень цього аспекту досліджень [4, 5].

Нині активно обговорюється й знаходить підтвердження в численних дослідженнях взаємозв'язок між змінами системи мікроциркуляції, тканинної перфузії та станом шийки матки, оскільки, за даними різних авторів, розлад капілярної ланки кровотоку посідає ключове місце в генезі різних захворювань. Порушення місцевої мікроциркуляції сприяють виникненню й розвитку патологічних процесів шийки матки, зокрема дефектам сполучної тканини, дослідження мікроциркуляції в епітелії шийки матки за допомогою методу лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ) має важливу діагностичну цінність, оскільки безпосередньо пов'язане з реєстрацією певних симптомів розладу кровотоку й порушення трофіки в тканинах [6].

Традиційним методом корекції ІЦН є хірургічний метод. У даний час розроблено велику кількість різних модифікацій хірургічного серкляжу, але всі мають істотний недолік – високий ризик ускладнень при виконанні операції після 18 тижнів гестації. До них відносяться: травми шийки матки; передчасне вилиття навколоплідної рідини та стимуляція пологової діяльності; інфікування; розрив матки; ускладнення анестезії і загроза життю матері. Двома широко поширеними побічними явищами шийкового серкляжу, які викликають занепокоєння, є ймовірність інфікування та вивільнення простагландинів під час цієї процедури, що фактично збільшує ризик настання передчасних пологів. У 5 % оперованих вагітних утворюється циркулярний рубець і в пологах розвивається дисточія шийки матки. Хоча загальний рівень основних післяопераційних ускладнень складає всього 2 %, до цього слід додати скрозання і прорізання шва у 3 %, підвищення частоти кесаревого розтину [1, 2, 7].

Пошук нових шляхів впливу на процеси відновлення структури цервікальної тканини в процесі передгравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі є основним напрямком запобігання передчасним пологам, оскільки на сучасному етапі тенденція вдосконалення консервативних методів лікування ІЦН, які є альтернативою хірургічній корекції неспроможності шийки матки і забезпечують максимальний результат з мінімальною інвазією, є найбільш перспективною. При цьому великий інтерес становлять дані про застосування в медицині ін'єкційних матеріалів – біоревіталізаторів, що на сьогодні визнані найкращими з точки зору ефективності та безпеки. Волюметричний і гідратуючий ефекти цих препаратів можуть бути використані в системі передгравідарної підготовки в жінок з ІЦН для відтворення

фізіологічних процесів ремоделювання сполучної тканини під час наступних вагітностей [8, 9].

Таким чином, питання, присвячені вивченню сучасних підходів до питань пошуку найбільш адекватних методів діагностики та профілактики невиношування вагітності в жінок з ІЦН, обмежені і є основою для подальших розробок.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – підвищення ефективності профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із звичним невиношуванням вагітності шляхом оптимізації тактики передгравідарної підготовки на підставі розробки нових консервативних методів лікування ІЦН.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Вивчено перебіг вагітності та пологів у 56 жінок при одноплідній вагітності з ІЦН. Діагноз ІЦН встановлено згідно з даними гінекологічного обстеження щодо зміни консистенції і довжини цервікального каналу та розкриття зовнішнього вічка, УЗД-ознак збільшення діаметра внутрішнього вічка більше 6 мм і довжини шийки матки менше 25 мм.

Пацієнток було розподілено на дві клінічні групи: I група (основна) – 28 жінок, які отримували передгравідарну корекцію ІЦН шляхом використання філерів на основі гіалуронової кислоти (ГК); II група (порівняння) – 28 вагітних із хірургічною корекцією ІЦН (шви на шийку матки за методом А. І. Любимової в термінах до 22 тижнів гестації). Вік жінок в обох групах коливався від 21 до 39 років і склав у середньому ( $27 \pm 2,2$ ) у першій групі і ( $28 \pm 3,4$ ) року в другій групі.

Обстеження жінок проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України з деталізацією акушерсько-гінекологічного анамнезу, застосуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Стан метаболізму сполучної тканини визначали методом хроматографії за рівнем екскреції з добовою сечею оксипроліну – одного з основних показників метаболізму колагену та глікозаміногліканів – полісахаридів екстрацелюлярного матриксу.

Рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у цервікальному секреті визначали методом ІФА. Використовували комерційні тест-системи виробництва ЗАТ «Вектор Бест» (Росія).

У всіх пацієнток було проведено дослідження мікроциркуляції в мікроциркуляторному руслі шийки матки за допомогою методу лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ).

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою стандартних методів варіаційної статистики із використанням пакетів програм BIOSTAT.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

При аналізі клініко-анамнестичних даних встановлено вісцеральні та фенотипові маркери синдрому дисплазії сполучної тканини (високий зріст, варикозна хвороба, пролапс мітрального клапана, міопія, нейроциркуляторна дистонія) в 43,3 % випадків, травматизацію цервікального каналу шийки матки після вишкрібання в 40 %, генітальний інфантилізм у 16,7 % пацієнток.

Клініко-анамнестичні дані всіх обстежених жінок виявили, що 5,2 % вагітностей закінчилися терміновими пологами. В анамнезі медичне переривання вагітності склало 48 % у жінок I та 52,2 % у жінок II групи. У жінок з ІЦН виявлялися: запальні захворювання придатків матки (78,3 %), анемія (41 %), гострі респіраторні інфекції

(35,3 %), порушення менструальної функції (24,7 %), сечостатевої інфекції (23 %), психосоматичні розлади (12 %). Структура супутньої захворюваності не мала істотних відмінностей у жінок I та II груп.

Жінкам I групи проводили передгравідарну корекцію істміко-цервікальної недостатності, використовували міні-інвазивне втручання – інтрацервікальне введення філерів на основі гіалуронової кислоти. Термін спостереження склав 2–5 місяців до настання вагітності і далі впродовж вагітності пологів та післяпологового періоду.

Клінічні ознаки загрози переривання вагітності виявлено у 3 жінок (7,5 %) I групи та 12 пацієнток (42,7 %) II групи ( $p < 0,001$ ).

Результати досліджень маркерів метаболізму колагену і екстрацелюлярного матриксу показали достовірне збільшення екскреції оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею у пацієнток з ознаками сполучнотканинної дисплазії. При цьому вираженість біохімічних змін корелювала з тяжкістю патологічного процесу.

У жінок з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН відзначалася локальна підвищена продукція прозапальних цитокінів (IL-1 та IL-6) у цервікальному секреті більш ніж у два рази, а ФНП- $\alpha$  – майже в 20 разів, що свідчить про активацію місцевих агресивних імунних реакцій. А враховуючи взаємозв'язок імунопатологічних і деструктивних тканинних процесів, слід відзначити виявлені зміни як один із прогностичних маркерів формування сполучнотканинної дисфункції шийки матки, формування ІЦН і розвитку невиношування вагітності.

При аналізі результатів вивчення мікрогемодинаміки у всіх хворих на ІЦН оцінювали статистично середні значення перфузії тканин та амплітудно-частотні коливання кровотоку. Було діагностовано порушення базального кровотоку, що виявлялося в зниженні показника мікроциркуляції (ПМ), що дає підставу визначити показники перфузії сполучної тканини маркером розвитку ІЦН. Ці характеристики мікрокровотоку у пацієнток I групи значно покращувалися після лікування й достовірно відрізнялися від таких у жінок групи порівняння. Середні значення ПМ у хворих I і II груп склали, відповідно, ( $11,02 \pm 1,07$ ) пф.од. і ( $5,67 \pm 0,04$ ) пф.од.

Фізіологічні пологи в I групі відбулися в 75 % жінок, дострокові пологи – у 25 %. У другій групі лише 43 % пологів відбулися у фізіологічний термін, передчасні пологи склали, відповідно, 28 %, у 29 % випадків вагітність завершилася мимовільним викиднем ( $p < 0,05$ ).

За підсумками аналізу акушерського статусу обстежених жінок можна зробити висновок, що різні гестаційні ускладнення, несприятливі результати вагітностей, ускладнений перебіг пологів і народження недоношених дітей частіше відзначалися у вагітних з ІЦН на тлі виражених ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії.

**ВИСНОВКИ.** Аналіз отриманих даних підтверджує патогенетичний зв'язок між ІЦН і неспецифічною дисплазією сполучної тканини і визначає напрямок розвитку заходів з лікування невиношування вагітності та профілактики перинатальних втрат шляхом включення в терапевтичний комплекс препаратів, що впливають на структуру сполучної тканини.

Виражені клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини, як і біохімічні ознаки патології обміну колагену

та глюкозаміногліканів, імунологічна дисфункція і локальні мікроциркуляторні порушення, є важливими прогностичними ознаками розвитку ІЦН і невиношування вагітності.

Передгравідарна корекція ІЦН із застосуванням філерів на основі ГК має значні переваги порівняно з традиційними методами лікування ІЦН та є важливим напрямком профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение. Клиническое руководство / под ред. А. Н. Стрижакова. – М., 2011. – 72 с.
2. Sadler L. Cervical surgery and preterm birth / L. Sadler, A. Saftlas // *J. Perinat. Med.* – 2007. – Vol. 35, No. 1. – P. 5–9.
3. Всемирная организация здравоохранения, 2015, Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей, 2016–2030. Женева. – [http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910\\_gswch\\_russian.pdf?ua=1](http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf?ua=1).
4. Маркін Л. Б. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої ДСТ / Л. Б. Маркін, У. Є. Прокіп // Збірник праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2014. – С. 231–232.
5. Powrie F. Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention / F. Powrie, R. Coffman // *Immunology Today*. – 2013. – Vol. 14. – P. 270–275.

## REFERENCES

1. Strizhakov, A.N., Davydov, A.I., Ignatko, I.V., & Belotserkovtseva, L.D. (Eds.). (2011). *Nevynashyvaniye beremennosti: patogenez, diagnostika, lecheniye. Klinicheskoye rukovodstvo [Miscarriage of pregnancy: pathogenesis, diagnosis, treatment. Clinical Guideline]*. Moscow [in Russian].
2. Sadler, L., & Saftlas, A. (2007). Cervical surgery and preterm birth *J. Perinat. Med.*, 35 (1), 5-9.
3. (2015). *World Health Organization. Global Strategy for Women's and Children's Health, 2016-2030*. Geneva. Retrieved from: [http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910\\_gswch\\_russian.pdf?ua=1](http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf?ua=1).
4. Markin, L.B., & Prokip, U.Ye. (2014). Funktsionalna istmiko-tservikalna nedostatnist yak proiav nediferentsioivanoi DST [Functional cervical insufficiently manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Collection of*

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективні дослідження щодо подальшого вивчення етіопатогенетичних особливостей та нових малоінвазивних методів корекції звичного невиношування вагітності відкривають нові шляхи попередження акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнток із групи ризику, що має важливе медико-соціальне значення для покращення здоров'я матері та новонародженого.

6. Precision of laser Doppler scanning in clinical use / M. Tucker, A. Hees, K. Hoffman [et al.] // *Clinic. Exp. Dermat.* – Vol. 20. – P. 371–376.
7. Жабченко И. А. Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности / И. А. Жабченко, В. Ф. Олешко // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 6 (102). – С. 76–78.
8. Монгайт Г. Д. Филлеры на основе гиалуроновой кислоты / Г. Д. Монгайт, К. М. Колеман // *Дерматология*. – 2006. – № 19. – С. 141–150.
9. Petersen L. K. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence / L. K. Petersen, N. Uldbjerg // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 67, No. 1. – P. 41–45.

*articles of Assosiation of Obstetricians-gynaecologists of Ukraine*, Kyiv: Polihraf plus [in Ukrainian].

5. Powrie, F., & Coffman, R. (2013). Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunology Today*, 14, 270-275.
6. Tucker, M., Hees, A., & Hoffman, K. (1995). Precision of laser Doppler scanning in clinical use. *Clinic. Exp. Dermat.*, 20, 371-376.
7. Zhabchenko, I.A., Oleshko, V.F. (2015). The algorithm of obstetric actions in case of cervical insufficiency. *Health of Women*, 6 (102), 76-78.
8. Mongat, G.D., & Koleman, K.M. (2006). Fillers based on hyaluronic acid. *Journal of Dermatology*, 19, 141-150.
9. Petersen, L.K., Uldbjerg, N. (2013). Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 67 (1), 41-45.

Отримано 05.02.19