УДК 618.53:611.018.2]:546.15
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.41-50

ГЕСТАЦІЙНИЙ ПРОЦЕС ПРИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНІЙ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ТЛІ ЙОДОДЕФІЦІЙНИХ СТАНІВ (огляд літератури)

Ібадова Т. В., Маляр В. В., Маляр В. А.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. У вагітних при недиференційованій дисплазії сполучної тканини і йододефіційних станах зберігається високий ризик невиношування і недоношування вагітності та порушення метаболічних процесів, що вимагає проведення диференційованого підходу до ведення вагітності у жінок при недиференційованій дисплазії сполучної тканини із йододефіцитними станами. Висновки: 1. У патогенезі невиношування вагітності одним із провідних факторів є ІЦН, яка складає 13-15%. 2. Одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ІЦН у вагітних можна вважати патологію НДСТ, яка зумовлена зниженням рівня іонів магнію в плазмі крові вагітних. 3. Існує чіткий зв'язок між порушеннями стану ЩЗ та формування ІЦН на тлі НДСТ.

Ключові слова: передчасні пологи, йододефіцітні стани, істміко-цервікальна недостатність, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Gestational process in the background of undifferentiated connective tissue dysplasia associated with iodine deficiency conditions (literature review)

Ibadova T.V., Malyar V.V., Malyar V.A.

Abstract. In pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia and iodine deficiency conditions, there is a high risk of miscarriage and premature labor ,also disturbance of metabolic processes that require a differentiated approach to pregnancy in women with undifferentiated dysplasia of connective tissue with iodine deficiency states.

The purpose of the study. To study the features of reproductive health and gestational process in this cohort of pregnant women according to the specialized literature.

Materials and methods of research. Analysis of domestic and foreign publications on the topic in professional journals, as well as data of internet resources.

Conclusions: 1. In pathogenesis of preterm labor, one of the leading factors is cervical incompetence, which is 13-15%. 2. One of the main pathogenetic mechanism of cervical incompetence development of pregnant women can be considered as a pathology of undifferentiated connective tissue dysplasia, which is due to decrease of magnesium ions level in the blood plasma of pregnant women. 3. There is a clear connection between the state of thyroid disorders and the formation of cervical incompetence based in undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: preterm labor, iodine deficiency conditions, cervical incompetence, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Вступ

Найбільш актуальною проблемою сучасного акушерства залишається невиношування вагітності та ранні передчасні пологи [15, 57]. Чималу роль в етіології спорадичного переривання вагітності відіграють йододефіцітні стани, особливо в поєднанні з патологією сполучної тканини [11, 16, 20, 54]. Відомо, що як йододефіцитні стани, так і розвиток вагітності у жінок на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини є безпосереднім сприяючим фактором невиношування вагітності [22, 25, 30]. Тому питання технології ведення вагітності на тлі йододефіцитних станів у поєднанні з патологією сполучної тканини є актуальним, а різноманітність патогенетичних механізмів при даних патологіях значно ускладнюють перебіг гестаційного процесу.

Мета дослідження

Вивчити особливості репродуктивного здоров'я та гестаційний процес у даної когорти вагітних жінок за даними спеціалізованої літератури.

Матеріали та методи

Аналіз вітчизняних та зарубіжних публікацій за темою в фахових журналах, а також дані інтернет-ресурсів.

Результати дослідження

Незаперечним фактом є великий внесок передчасних пологів (ПП) у структуру ранньої неонатальної смертності (РНС). За даними P. Broklehurst (2011), до 84% усіх смертей морфологічно нормальних новонароджених в Шотландії зумовлені саме недоношеністю. Рівень неонатальної смертності залежить від гестаційного віку, коливаючись від 97% в 22 тижні до 15% у 30-31 тиждень (Morgan M. et al., 2008). Частота ПП залишається стабільною протягом десятиріч, коливаючись у різних країнах від 8 до 12% (Bittar R., Zugaib M., 2009). Останніми роками в Україні цей показник зазнав змін у бік зростання. Прямі репродуктивні втрати від невиношування в Україні щорічно нараховують 36-40 тисяч ненароджених бажаних дітей, а діти, які народились у 23-27 тижнів гестації, обумовлюють до 50% перинатальної смертності (Педан В.Б. та співавт., 2007; Добрянський Д.О., 2008; Ikeda K. et al., 2006). На частоту ПП мало впливає рівень соціально-економічного розвитку країни. Якщо в Пакистані 2009 року 15,6% пологів відбулись до настання гестаційного віку 36 тижнів та 6 днів (Metha R. et al., 2010), то в матеріально благополучних та технічно забезпечених США, за даними Martin J. (2011), того ж 2009 року вона склала 12,6%. У генезі ПП одним із значущих факторів є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Частота цієї патології в популяції серед вагітних сягає 13-15% (Власова Т.А. и соавт., 2005; Запорожан В.М. та співавт., 2008; Дубоссарская З.М., 2012).

Функція шийки матки (ШМ), що є фіброзним органом із високим вмістом колагену, регулюється протягом вагітності процесами метаболізму колагену і протеогліканів (Железная Л.А., 1998; Gemmill T.R. et al., 1999; Ludmir J. et al., 2000). У зв'язку з цим порушення її спроможності може розглядатися як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Під ІЦН розуміють недостатність циркулярної мускулатури ділянки внутрішнього вічка, яка сприяє розвитку недостатності перешийка і ШМ. У 1948 році Palmer R., Laccome M. уперше висунули ІЦН ШМ як причину самовільного викидня. Частота виникнення ІЦН за даними літературних джерел коливається від 20% до 65% [14, 41, 42, 52]. Більшість авторів вказують на те, що пізні втрати вагітності, майже в половині випадків, обумовлені саме неспроможністю ШМ [15, 36, 38, 45, 46]. У останні роки проведені дослідження доводять, що при ІЦН відбувається дозрівання і розкриття ШМ, яке морфологічно відповідає загальному ремоделюванню та реорганізації сполучної тканини [16]. Позаклітинний компонент сполучної тканини складається з колагенових і еластичних волокон, а також з основної (аморфної) речовини. Колаген – волокнистий білок, переважаючий компонент позаклітинної матриці. Молекули колагену побудовані з триплетів – трьох поліпептидних ланцюжків (α-ланцюжка) проколагену (попередника колагену), що зв'язуються в єдину спіраль. Це перший, молекулярний, рівень організації колагенового волокна. Другий, надмолекулярний, рівень позаклітинної організації колагеневого волокна являє собою агреговані в довжину і поперечно зв'язані молекули тропоколагена (похідного проколагену). За участю глікозаміногліканів формується третій, фібрилярний, рівень організації колагенового волокна. Четвертий рівень організації колагенового волокна утворюється шляхом агрегації фібрил. У нього входить різна кількість фібрил – від одиничних до кількох десятків. Колагенові волокна відрізняються малою розтяжністю і великою міцністю, що забезпечується активністю ферменту пептидил-лізин-оксидази. Крім участі ферменту, відповідального за зв'язування колагенових волокон, присутність декоріна (дерматан сульфат протеоглікана) забезпечує правильну архітектоніку фібрил колагену. Декорін синтезується в ШМ під час вагітності. У останні місяці вагітності й особливо під час пологів кількість декоріна різко збільшується, що призводить до дезорганізації колагенових волокон. Протягом всієї вагітності колаген активно синтезується і розпадається як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Уже до кінця першого триместру зменшується його концентрація, що проявляється зниженням щільності ШМ порівняно зі станом поза вагітністю [1]. До моменту розродження

відбувається подальше зменшення частки колагену, розсіювання його пучків на тонші волокна. Усе це призводить до збільшення концентрації гіалуронової кислоти, глікозаміногліканів у сполучній тканині ШМ [20]. У той же час, підвищення вмісту цих біологічно активних сполук у II триместрі гестації може призвести до ускладненого перебігу вагітності та формування ІЦН. Дисперсія колагену призводить до інфільтрації ШМ макрофагами і нейтрофілами, які можуть бути джерелами протеаз, колагеназ і еластаз. Поряд із цим, фібробласти і гладкі м'язові клітини також роблять свій внесок у збільшення концентрації гідролітичних ензимів, дія яких надалі стимулюватиметься гіалуроновою кислотою [43, 49]. При розвитку пологової діяльності також відбуваються значні зміни у вмісті гіалуронової кислоти, цитокінів і колагенази, що викликає подальшу дисперсію колагену. Ця складна взаємодія дозволяє забезпечити оптимальну підготовку ШМ до розродження при фізіологічному перебігу вагітності [55]. Однак процес передчасного дозрівання ШМ залишається до кінця не вивченим. Еластин – другий важливий компонент позаклітинної матриці ШМ людини. Наявність еластичних волокон визначає її розтяжність. Еластичні волокна розташовані паралельно і між волокнами колагену. При механічній напрузі еластичний компонент може розтягуватися вдвічі, що відбувається при розкритті ШМ у пологах. Основою еластичного волокна є глобулярний глікопротеїн – еластин (перший молекулярний рівень організації). Молекули еластину, з'єднані у ланцюжки, утворюють протофібріли (другий надмолекулярний рівень організації). Останні у поєднанні з глікопротеїнами утворюють третій, фібрилярний рівень організації. Четвертий рівень організації – волоконний. Доведено, що еластин відіграє істотну роль у збереженні вагітності, забезпечуючи функціональну повноцінність ШМ. На противагу цьому, гістологічна картина біоптатів ШМ у жінок із клінікою ІЦН вказує на зменшення еластину і патологічну архітектоніку. Волокна еластину виглядають фрагментованими порівняно зі зразками здорових вагітних [37, 39].

Клітини гладкої мускулатури і фібробласти складають клітинний компонент ШМ людини. На початку вагітності відбувається ініціація обох клітинних компонентів, унаслідок чого ШМ піддається гіперплазії. Протягом вагітності реалізується такий процес: проліферація – статична фаза – фізіологічна загибель клітин (апоптоз). Регулятором цього процесу є декорін, при збільшенні рівня якого пригнічується проліферація клітин і запускається механізм розсіювання волокон колагену. Ця дезорганізація колагену потім сприяє збільшенню вмісту гіалуронової кислоти, що підвищує здатність ШМ до розкриття. Електронна мікроскопія доводить, що колаген, пов'язаний із клітинами, що знаходяться в стані апоптозу, стає дезорганізованим [50]. Отже, у біохімічному відношенні для процесу дилатації ШМ істотним є перетворення колагенового остову, основної речовини сполучної тканини. У гістологічній будові ШМ можна виділити щонайменше три особливості, які відіграють важливу роль у біомеханізмі пологів, однак які не знайшли свого відбиття в існуючих теоріях відкриття ШМ. Це – щільна сполучнотканинна основа, незначний вміст м'язових елементів, своєрідність та мінливість судинного забезпечення протягом вагітності.

Причини ІЦН численні й, можливо, до теперішнього часу недостатньо вивчені. За сучасними уявленнями, в основі неповноцінності внутрішнього вічка можуть лежати три фактори: органічний, функціональний та вроджений. Існує думка, що не менше третини перерваних вагітностей (36,1%) пов'язані з: органічною ІЦН (посттравматичною або вторинною), яка виникає в результаті штучних абортів; при оперативних пологах (накладання акушерських щипців, ручне відділення плаценти); пологах великим плодом; у випадках розродження при неповному розкритті маткового вічка; неправильному накладанні швів на ШМ і неправильному загоєнні розривів [2, 10,13, 47, 53].

Рідше неспроможність істмічного відділу ШМ виникає без попередньої травми (функціональна і вроджена ІЦН). Функціональна ІЦН, як правило, розвивається під час вагітності й трапляється частіше, ніж органічна [3, 17, 51]. Функціональна недостатність пов'язана з інфантилізмом і гормональною недостатністю. Певну роль в її розвитку відіграє активація α- і гальмування β-рецепторів. Чутливість α-рецепторів посилюється при гіперестрогенії, β-рецепторів – при підвищенні концентрації прогестерону. Активація α-рецепторів веде до скорочення ШМ і розширення перешийка, зворотна ситуація спостерігається при акти-

вації β-рецепторів. Таким чином, функціональна ІЦН виникає при ендокринних порушеннях (гіпофункції яєчників). При гіперандрогенії функціональна ІЦН трапляється у кожної третьої жінки. У даний час прийнято вважати, що функціональна ІЦН у великій мірі явище вторинне, пов'язане з гормональною та плацентарною недостатністю [34, 35, 44]. В.И. Кулаков и соавт. (2002) систематизували фактори ризику розвитку ІЦН [18, 19]:

1. Травма ШМ в анамнезі (посттравматична або органічна форма ІЦН): пошкодження ШМ у пологах (невідновлені хірургічні розриви внаслідок операції накладання акушерських щипців, пологів великим плодом, пологів у тазовому передлежанні, плодоруйнівні операції і т.д.); інвазивні методи лікування патології ШМ (конізація, ампутація ШМ); штучні аборти, переривання вагітності у пізні терміни.

2. Вроджені аномалії розвитку матки (вроджена форма ІЦН). Ще у 1987 році В.Ф. Бернатом и соавт. було показано, що найбільша частота загрози мимовільного викидня мала місце у вагітних із гіпоплазією матки (74%), серед хворих із травматичною ІЦН вона склала 52% [6, 7]. У 1998 році R.E. Garfield et al. виявили ІЦН у 30% жінок із наявністю вад розвитку матки [40].

3. Функціональні та нейроендокринні порушення (функціональна форма ІЦН), що виникають при гіпофункції яєчників і гіперандрогенії в результаті гормональних порушень.

4. Підвищене навантаження на ШМ під час вагітності: багатоплідність; багатоводдя; великий плід.

Є припущення про те, що знижена концентрація колагену й еластичних волокон у тканині ШМ веде до виникнення ІЦН [4]. Дисплазія сполучної тканини – група генетично гетерогенних та клінічно поліморфних патологічних станів, які характеризуються порушенням формування сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах. У даний час відомо близько 200 видів спадкової патології, обумовленої порушеннями сполучної тканини. Їх об'єднують у дві групи дисплазій: диференційовані і недиференційовані сполучнотканинні дисплазії. Перша група включає в себе захворювання сполучної тканини, що мають певний тип успадкування і чітку симптоматику (синдроми Марфана, Елерса – Данлоса та ін.). Друга група включає в себе безліч варіантів аномалій сполучної тканини без чіткої окресленої симптоматики і носить назву «недиференційована дисплазія сполучної тканини» (НДСТ). Універсальність сполучнотканинного дефекту при НДСТ передбачає різноманітність фенотипових та вісцеральних змін. Фенотипові зміни: астенічна тілобудова; аномалії прикусу; -викривлення мізинців; сколіоз; плоскостопість; деформація вушних раковин; міопія [30]. Роль недиференційовані дисплазії сполучної тканини як фактора ризику розвитку ІЦН також підтверджена в роботі И.В. Сатишевой (2009) шляхом визначення росто-вагового коефіцієнту Варги (індекс Варги 1,45-1,7), стигм дизембріогенезу, захворювань, що мають відношення до патології сполучної тканини (високорослість, пролапс мітрального клапану, трахеобронхеальна дисфункція, варикозна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, міопія), а також змінами концентрації оксипроліну в сечі [25]. У роботах С.Р. Гурбановой виявлений зв'язок розвитку ІЦН на фоні НДСТ [11, 12]

Велика увага останнім часом приділяється порушенню магнієвого обміну як істотного фактора багатьох патологічних станів, включно з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та ряду акушерських ускладнень. Як відомо, іони магнію входять до складу основної речовини сполучної тканини і беруть активну участь в регуляції її метаболізму. В умовах магнієвої недостатності порушується здатність фібробластів продукувати колаген [5, 23, 24, 26,49,].

Однак дослідження, присвячені вивченню впливу захворювань ЩЗ на сполучну тканину у вагітних із ІЦН вкрай обмежені й висвітлюють лише деякі аспекти цієї проблеми.

Тиреоїдні гормони(ТГ) – важливі регулятори білкового обміну, в тому числі в мезенхімальних похідних, де вони прискорюють як синтез, так і катаболізм білка. Статеве дозрівання і його ростовий стрибок вимагають адекватної тиреоїдної функції [22]. Гіпотиреоз характеризується позитивним балансом азоту і накопиченням в сполучної тканини(СТ) протеогліканів, причому розвивається затримка їх катаболізму, гіперамінацідемія і слизові набряки. При ранньому гіпотиреозі гальмується осьове зростання тіла [31]. ТГ у різних видах СТ пригнічують проліферацію фібробластів і диференціювання хондроцитів, але сприяють синтезу в кістках колагену I типу та остеокальцину [21, 48].

Тиреотропний гормон (ТТГ) має рецептори в кістковій тканині й гальмує проліферацію

остеокластів і остеобластів [52]. Доведено, що ТГ гальмують синтез фібробластами шкіри глікозаміногліканів і колагену, в їх відсутність in vitro і in vivo він активується, що пояснює розвиток мікседеми [27, 54.]. Цікаво, що фібробласти осіб із синдромом Марфана в культурі клітин теж синтезують підвищені кількості глікозаміногліканів і колагену – як і при гіпотиреозі [54]. Уже одне це дозволяє зв'язати патогенез гіпотиреоза і з синдромом Марфана.

Найпоширенішою хворобою ЩЗ (і найчастішою ендокринопатію людини взагалі) у наш час є хронічний аутоімунний тиреоїдит Хашимото. А.А Тарасова у 248 дітей та підлітків провела порівняльний аналіз поєднання дисплазії сполучної тканини ДСТ серця з різними захворюваннями ЩЗ: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), перманентна і транзиторна форми первинного вродженого гіпотиреоза, дифузний ендемічний, дифузний токсичний і вузловий зоб. Вона показала, що при цьому визначаються різні прояви ДСТ серця на фоні НДСТ організму, мають полігенну мультифакторіальну природу. НДСТ траплялася з частотою від 26 до 80%. Найбільша їх різноманітність спостерігалася при вродженому гіпотиреозі в носіїв дизембріогенетичних аномалій ЩЗ [29].

П. А. Юрченко у 47 підлітків (середній вік 18,4±0,4 року) із синдромом ДСТ виявив збільшення ЩЗ III ступеня [33]. У 25,5% випадків їм був діагностований АІТ. Він характеризувався типовими ультрасонографічними ознаками. [28]. У 6 підлітків із вузловою формою АІТ при тонкоголковій біопсії ЩЗ була виявлена лімфоцитарна інфільтрація.

Висновки

1. У патогенезі невиношування вагітності одним із провідних факторів є ІЦН, яка складає 13-15%.

2. Одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ІЦН у вагітних можна вважати патологію НДСТ, яка зумовлена зниженням рівня іонів магнію в плазмі крові вагітних.

3. Існує чіткий зв'язок між порушеннями стану ЩЗ та формування ІЦН на тлі НДСТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология: Учебное пособие / Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н.А. Юрина. – М.: Медицина, 2004. – 768 с.
2. Аветисян Т.Г. Репродуктивная функция женщин после лечения заболеваний шейки матки: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.Т. Граировна. – Москва, 2008. – 118 с.
3. Абрамченко В.В. Функциональная истмико-цервикальная недостаточность и её терапия дюфастоном в амбулаторных условиях / В.В. Абрамченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 2. – С. 8-9.
4. Айрапетова Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия / Д.Ю. Айрапетова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С.47-50.
5. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов / В.В.Абрамченко. – М.: Интел-Тек, 2004. – 349 с.
6. Бернат В.Ф. Клинико-диагностические исследования репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / В.Ф. Бернат, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 10. – С.25-27.
7. Бернат В.Ф. Состояние репродуктивной системы женщин с истмикоцервикальной недостаточностью: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 / В.Ф.Бернат. – Москва, 1987. – 22с.
8. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Пробл. эндокринол. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 48-54.
9. Верткин А.Л. Некоторые аспекты применения препаратов магния при беременности / [А.Л. Верткин, О.Н. Ткачёва, О.М. Ткачёва и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – №4. – С.57-63.
10. Голота В.Я. Прогнозирование преждевременных родов / В.Я.Голота, В.А.Бенюк // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов Казахстана. – АлмаАта, 2000. – С.15-16.
11. Гурбанова С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С.Р.Гурбанова // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С.63-64.
12. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дис-

плазией соединительной ткани: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец.14.01.01 / С.Р. Гурбанова. – Москва, 2010. – 25 с
13. Ельцов-Стрелков В.И. Хирургическое лечение невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности / В.И. Ельцов-Стрелков, Е.В. Мареев, Т.В. Смирнова // Акушерство и гинекология. – 1989. – №12. – С.4647
14. Журавлёв А.Ю. Частота истмико-цервикальной недостаточности по данным ультросонографии в сроках гестации до 20 недель / А.Ю. Журавлёв // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации: 57 научная сессия ВГМУ: [тезисы докл.]. – Витебск, 2002. – С.87.
15. Журавлёв А.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска преждевременных родов. Возможности профилактики, диагностики и лечения / А.Ю. Журавлёв, С.Н. Занько // Качество и эффективность использованных медицинских технологий: [сб. науч. тр.]. – Витебск, 1999. – С.59-61.
16. Кесова, М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика, Автореф. дисс. … д-ра мед. наук: 14.01.01/ Кесова Марина Исааковна. – М., 2012 – 46 с.
17. Ковпий Ю.В. Дифференцированная тактика ведения беременных с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В. Ковпий, К.Ю. Сагамонова, И.Г. Шевко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №4. – С. 55-57.
18. Санникова, М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, Автореф. дисс. … к-та мед. наук: 14.01.01 / Санникова Майя Викторовна. – М., 2013. – 23 с.
19. Кулаков В.И. Преждевременные роды. Тактика ведения с учётом сроков гестации / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.М. Сидельникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С. 13-17.
20. Клеменов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность / А.В. Клеменов, А.Л. Верткин, О.Н. Ткачёва // Медицинская газета. – 2004. – № 94. – С. 11.
21. Куликов А. М., Медведев В. П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание // Рос. семейн. врач. – 2000. – № 4. – С. 37-51.
22. Коломийцева А.Г. Функціональний стан щитоподібної залози під час вагітності в умовах природного йодного дефіциту / А.Г. Коломийцева, Ю.Ю. Бобик // Здоровье женщины. – 2010. – №3(49). – С. 119-121.
23. 48. Лаптева Н. Н. Патофизиология белкового обмена. – М., 1970. – 335 с.
24. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине: Сб. научн. тр. – Новосибирск, 2000. – С. 126-127.
25. Пшепий А.Р. Оценка эффективности терапии препаратом Магнерот при различных диспластических синдромах и фенотипах / А.Р. Пшепий // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – №1. – С. 19-22
26. Сатишева И.В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И.В. Сатишева. – Томск, 2009. – 141 с.
27. Смольнова Т.Ю. Целесообразность применения препарата «магнерот» в акушерской практике при дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова // Врач. – 2007. – №8. – С.47-51.
28. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков / Ред. А.Ш. Зайчик. – СПб., 2004. – 384 с.
29. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – №8. – С. 42-48.
30. Феденчук Г.В. Особливості перебігу вагітності та наслідки розродження жінок з прееклампсією в умовах дефіциту йоду / Г.В. Феденчук, В.А. Маляр // Лікарська справа. – 2015. – №1-2. – С. 22-26.
31. Чурилов Л. П. Патофизиология белкового обмена // Патохимия: Эндокринно-метаболические нарушения. 3-е изд. / Ред. А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб., 2007. – С. 55-124.

32. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Смирнов В. В. и др. Аутоиммунный тироидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 200б. Bbm. 2. – С. 3-25.
33. Юрченко П. А. Состояние щитовидной железы у юношей призывного возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии / Труды Мариинск. больницы. Вып. IV. – СПб., 2005. –С. 34-3В.
34. Burke C., Morrison J. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population / C. Burke, J. Morrison // J. Perinat. Med. – 2000. – №28. – P. 49-53.
35. Byrne B. Preterm birth / B.Byrne, J.Morrison // Clin. Evid. 2003. – Vol.12, №10. – P. 1700-1715.
36. Cook C.M. The cervix as a predictor of preterm delivery, in 'at-risk' women / C.M. Cook, D.A. Ellwood // Ultrasound Obstetric Gynecology. – 2000. – Vol.2, №15(2). – P. 109-113
37. Danforth D.N. The morphology of human cervix / D.N. Danforth // Clin. Obstet. Gynec. – 1983. – Vol.26, №1. – P. 7-13.
38. Changes in the cervical competence in preterm labor / F. Facchinetti, P. Venturini, I. Blasi, L. Giannella // BJOG. – 2005. – Vol.3, №112(1). – P. 23-27.
39. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy // Clinical Medicine. – 2013. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 580-584.
40. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor / R.E. Garfield, G. Saade, C. Buhimschi [et al.] // Human Reprod. Update. – 1998. – Vol.4, №5. – P.673-695.
41. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
42. Hollier L.M. Preventing preterm birth: what works, what doesn't / L.M. Hollier // Obstet. Gynecology Surv. – 2005. – Vol.2, № 60(2). – P. 124-131.
43. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
44. Haram K. Preterm delivery: an overview / K. Haram, J.H. Mortensen, A.L. Wollen // Act. Obstetric Gynecology Scand. – 2003. – Vol.8, №82(8). – P. 687-704.
45. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
46. Lorenz J.M. Outcome of extreme prematurity / J.M. Lorenz // Semin. Perinatol. – 2001. – Vol.25. – P. 348-359.
47. Lorenz J.M. Management decisions in extremely premature infants / J.M. Lorenz // Semin. Neonatol. – 2003. – Vol.8. – P. 475-482.
48. Macdonald R.D. Cervical incompetence / R.D. Macdonald, S.K. Vyas // Progress in Obstetrics and Gynecology. – 1998. – Vol.13. – P. 101-112.
49. Mello M. A., Tuan R. S. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longterm highdensity micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells // J. Orthop. Res. 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2095-2105.
50. Phenotypic modulation of fibroblastic cells in the mucous layer of the human uterine cervix at term / G.S. Montes, M. Zugaib, P.P. Joazeiro [et al.] // Reproduction. – 2002. – Vol.12, №124(6). – P. 783-790.
51. An in vivo comparative study of the pregnant and non-pregnant cervix using electrical impedance measurements / M.O'Connel, J. Tidy, S.J. Wisher [et al.] // BJOG. – 2000. – Vol.8, №107(8). – P. 1040-1041.
52. O'Brien J.M. The importance of funneling to the level of a cervical cerclage / J.M. O'Brien, A.L. Hill, J.R. Barton // Obstetrics miscellaneous. Melbourne, Australia. – 2001. – P. 15-16.
53. A clinico-epidemiological review of cervical cerclage from the Assir region of Saudi Arabia / A.A. Sobande, E.I. Archibong, A. Sadek [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol.22, №2. – P. 150-154.
54. Shennan A. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention / A. Shennan, B. Jones // Seminar Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol.12, № 9(6). – P. 471-479.
55. Anum, E.A. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E.A. Anum // Placenta. – 2009. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. 207-215.
56. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage / C.P. Weiner, K.Y. Lee, C.S. Buhimschi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.3, №192(3). – P. 710-718.
57. База данних "Здоров'я для всіх", Копенгаген, Європейське регіональне бюро ВООЗ, (http://www.euro.who.int/hfadb).

REFERENCES

1. Yu. I. Afanasev, S. L. Kuznetsov, N. A. Yurina. (2004). Gistologiia tsitologiia i embriologiia[Histology, cytology and embryology]. Uchebnoe posobie- Tutorial, 768.
2. Avetisian T.G. (2008). Reproduktivnaia funktsiia zhenshchin posle lecheniia zabolevanii sheiki matki [Reproductive function of women after treatment of diseases of the cervix uteri]. Diss. kand .med. nauk:14.00.01-Dissertation of Dr.sc.math:14.00.01,118.
3. Abramchenko V.V. (1999). Funktsionalnaia istmiko-tservikalnaia nedostatochnost i ee terapiia diufastonom v ambulatornykh usloviiakh [Functional isthmic cervical insufficiency and its therapy with duphaston on an outpatient basis]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei- Journal of Obstetrics and Women's Diseases,2,8-9.
4. Airapetova D.Yu. (2008)Znachenie nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani v formirovanii zhenskogo besplodiia [The value of undifferentiated connective tissue dysplasia in the formation of female infertility]. Akusherstvo i ginekologiia- Obstetrics and gynecology,2,47-50.
5. Abramchenko V. V. (2004) Farmakoterapiia prezhdevremennykh rodov [Pharmacotherapy of preterm labor].IntelTek- IntelTek,349.
6. Agadzhanova A. A, Bernat V. F. (1987) Kliniko-diagnosticheskie issledovaniia reproduktivnoi sistemy zhenshchin s istmiko-tservikalnoi nedostatochnostiu [Clinical and diagnostic studies of the reproductive system of women with isthmic-cervical insufficiency]. Akusherstvo i ginekologiia-Obstetrics and gynecology,10,25-27.
7. Bernat V. F. (1987). Sostoianie reproduktivnoi sistemy zhenshchin s istmikotservikalnoi nedostatochnostiu [The state of the reproductive system of women with isthmico-cervical insufficiency]. Diss. kand .med. nauk:14.00.01-Dissertation of Dr.sc.math: 14.00.01,22.
8. Belaia Zh. E., Rozhinskaia L. Ia., Melnichenko G. A. (2006). Sovremennye predstavleniia o deistvii tireoidnykh gormonov i tireotropnogo gormona na kostnuiu tkan [Modern ideas about the effect of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone on bone tissue]. Problemy endokrinologii-Endocrinology problems,T.52,2,48-54.
9. Vertkin A. L., Tkacheva O. N., Tkacheva O. M. (2005). Nekotorye aspekty primeneniia preparatov magniia pri beremennosti [Some aspects of the use of magnesium preparations during pregnancy]. Problemy reproduktsii-Reproduction problems,4,57-63.
10. Golota V. Ia., Beniuk V. A. (2000). Prognozirovanie prezhdevremennykh rodov [Prediction of preterm labor]. Materialy VI sieezda akusherov-ginekologov Kazakhstana- Materials of the VI congress of obstetricians-gynecologists of Kazakhstan,15-16.
11. Gurbanova S. R. (2008). Rol nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani v patogeneze istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the pathogenesis of isthmic-cervical insufficiency]. Materialy IV sieezda akusherov-ginekologov Rossii- Materials of the IV congress of obstetricians and gynecologists of Russia,63-64.
12. Gurbanova S. R. (2010). Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie akusherskoi taktiki vedeniia beremennykh s istmiko-tservikalnoi nedostatochnostiu i nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani [Clinical and pathogenetic rationale for obstetric management of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and undifferentiated connective tissue dysplasia]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01 ,25.
13. Eltsov-Strelkov V. I., Mareev E. V., Smirnova T. V. (1989). Khirurgicheskoe lechenie nevynashivaniia beremennosti pri istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Surgical treatment of miscarriage in patients with isthmic-cervical insufficiency]. Akusherstvo i ginekologiia-Obstetrics and gynecology,12,46-47.
14. Zhuravlev A. Iu. (2002). Chastota istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti po dannym ultrosonografii v srokakh gestatsii do 20 nedel [The frequency of isthmic-cervical insufficiency according to ultrasonography in terms of gestation up to 20 weeks]. Aktualnye voprosy teoreticheskoi i prakticheskoi meditsiny i farmatsii 57 nauchnaia sessiia VGMU- Topical issues of theoretical and practical medicine and pharmacy: 57 scientific session of the VSMU: theses,87.
15. Zhuravljova.Yu.,.ZankoS.N. (1999). Istmiko-tservikalnaia nedostatochnost kak faktor riska prezhdevremennykh rodov. Vozmozhnosti profilaktiki diagnostiki i lecheniia [Cervical insufficiency as a risk factor for preterm labor. Opportunities for prevention, diagnosis and treatment] Kachestvo i effektivnost ispolzovannykh meditsinskikh tekhnologii- The quality and effectiveness of medical technology used: sat. scientific tr.,59-61.

16. Kesova M. I. (2012) Beremennost i nedifferentsirovannaia displaziia soedinitelnoi tkani patogenez klinika diagnostika [Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: pathogenesis, clinic, diagnosis]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01 ,46.
17. Kovpii. Iu. V., Sagamonova K. Iu., Shevko I .G. (2004). Differentsirovannaia taktika vedeniia beremennykh s funktsionalnoi istmiko-tservikalnoi nedostatochnostiu [Differentiated management tactics for pregnant women with functional isthmic-cervical insufficiency]. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa-Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist,4,55-57.
18. Sannikova M. V. (2013). Prezhdevremennyi razryv plodnykh obolochek u beremennykh s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani Molekuliarno-geneticheskie aspekty patogeneza [Premature rupture of membranes in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Molecular genetic aspects of pathogenesis]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 - Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01,23.
19. Kulakov V. I., Serov V. N., Sidelnikova V. M. (2002). Prezhdevremennye rody. Taktika vedeniia s uchetom srokov gestatsii [Premature birth. Tactics of conducting taking into account gestation terms] Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei- Journal of Obstetrics and Women's Diseases,2,13-17.
20. Klemenov A. V., Vertkin A. L., Tkacheva O. N. (2009). Displaziia soedinitelnoi tkani i beremennost [Connective tissue dysplasia and pregnancy].Meditsinskaia gazeta- Medical newspaper,94,11.
21. Kulikov A. M., Medvedev V. P. (2000) Rol semeinogo vracha v okhrane zdorovia podrostka. Displazii soedinitelnoi tkani u podrostkov i ikh raspoznavanie [The role of the family doctor in adolescent health care. Connective tissue dysplasia in adolescents and their recognition]. Ros. cemein. vrach-Russian family doctor,4,37-51.
22. Kolomyitseva. A.H.,Bobyk Yu.Yu. (2010). Funktsionalnyi stan shchytopodibnoi zalozy pid chas vahitnosti v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu [Functional condition of the thyroid gland during pregnancy under conditions of natural iodine deficiency]. Zdorove zhenshchiny- Woman's health,3 (49),119-121.
23. Lapteva N. N. (1970). Patofiziologiia belkovogo obmena [Pathophysiology of protein metabolism].335.
24. Novye metody diagnostiki lecheniia zabolevanii i upravleniia v meditsine [New methods of diagnosis, treatment of diseases and management in medicine]. Sb. nauchn. tr.- Collection of scientific papers,2000,126-127.
25. Pshepii A. R. (2008). Otsenka effektivnosti terapii preparatom Magnerot pri razlichnykh displasticheskikh sindromakh i fenotipakh [Evaluation of the effectiveness of "Magnerot "therapy with various dysplastic syndromes and phenotypes]. Displaziia soedinitelnoi tkani- Connective tissue dysplasia,1,19-22.
26. Satisheva I. V. (2009). Kliniko-diagnosticheskie osobennosti i effektivnost razlichnykh metodov lecheniia istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Clinical and diagnostic features and effectiveness of various methods of treatment of isthmic-cervical insufficiency]. Diss. kand .med. nauk: 14.00.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.00.01,141.
27. Smolnova T. Iu. (2007) Tselesoobraznost primeneniia preparata "Magnerot" v akusherskoi praktike pri displazii soedinitelnoi tkani [The feasibility of using the drug «Magnerot» in obstetric practice for connective tissue dysplasia]. Vrach-Doctor,8,47-51.
28. Stroev Iu. I., CHurilov L. P. (2004). Endokrinologiia podrostkov [Adolescent endocrinology].384.
29. Smolnova T. Iu., Buianova S. N., Savelev S. V. (2003). Fenotipicheskii simptomokompleks displazii soedinitelnoi tkani u zhenshchin [Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women].Klinicheskaia meditsina- Clinical medicine,8,42-48.
30. Fedenchuk H.V., Maliar V.A. (2015). Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta naslidky rozrodzhennia zhinok z preeklampsiieiu v umovakh defitsytu yodu [Peculiarities of the course of pregnancy and the consequences of the degeneration of women with preeclampsia in conditions of iodine deficiency]. Likarska sprava-Medical case,1,2,22-26.
31. Churilov L. P. (2007). Patofiziologiia belkovogo obmena [Pathophysiology of protein metabolism]. Patokhimiia :Endokrinno-metabolicheskie narusheniia 3-e izd. Pathogenesis: Endocrine-metabolic disorders. 3rd ed.,55-124.
32. Churilov L. P., Stroev Iu. I., Smirnov V. V. (2006) Autoimmunnyi tiroidit aktualnaia problema sovremennoi endokrinologii [Autoimmune thyroiditis is an urgent problem of modern endocrinology]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta-Bulletin of St. Petersburg University, 11,3-25.

33. Iurchenko P. A. (2005). Sostoianie shchitovidnoi zhelezy u iunoshei prizyvnogo vozrasta s sindromom soedinitelnotkannoi displazii [Thyroid condition in young men of military age with connective tissue dysplasia syndrome]. Trudy Mariinsk. bolnitsy- Works of Mariinsk. Hospital,34-35.
34. Burke C., Morrison J. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population / C.Burke, J.Morrison // J. Perinat. Med. – 2000. – №28. – P. 49-53.
35. Byrne B. Preterm birth / B.Byrne, J.Morrison // Clin. Evid. 2003. – Vol.12, №10. – P. 1700-1715.
36. Cook C.M. The cervix as a predictor of preterm delivery, in 'at-risk' women / C.M.Cook, D.A.Ellwood // Ultrasound Obstetric Gynecology. – 2000. – Vol.2, №15 (2). – P. 109-113
37. Danforth D.N. The morphology of human cervix / D.N.Danforth // Clin. Obstet. Gynec. – 1983.- Vol.26, №1.- P.7-13.
38. Changes in the cervical competence in preterm labor / F.Facchinetti, P.Venturini, I.Blasi, L.Giannella // BJOG. – 2005. – Vol.3, №112 (1). – P. 23-27.
39. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy // Clinical Medicine. – 2013. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 580-584.
40. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor / R.E.Garfield, G.Saade, C.Buhimschi [et al.] // Human Reprod. Update. – 1998. – Vol.4, №5. – P. 673-695.
41. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L.Hirnle, J.Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
42. Hollier L.M. Preventing preterm birth: what works, what doesn't / L.M. Hollier // Obstet. Gynecology Surv. – 2005. – Vol.2, № 60 (2). – P. 124-131.
43. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
44. Haram K. Preterm delivery: an overview / K.Haram, J.H.Mortensen, A.L.Wollen // Act. Obstetric Gynecology Scand. – 2003. – Vol.8, №82 (8). – P. 687-704.
45. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L.Hirnle, J.Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
46. Lorenz J.M. Outcome of extreme prematurity / J.M. Lorenz // Semin. Perinatol. – 2001. – Vol.25. – P. 348-359.
47. Lorenz J.M. Management decisions in extremely premature infants / J.M.Lorenz // Semin. Neonatol. – 2003. – Vol.8. – P.475-482.
48. Macdonald R.D. Cervical incompetence / R.D. Macdonald, S.K. Vyas // Progress in Obstetrics and Gynecology. – 1998. – Vol.13. – P. 101-112.
49. MelloM. A., Tuan R. S. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longterm highdensity micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells // J. Orthop. Res. – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2095-2105.
50. Phenotypic modulation of fibroblastic cells in the mucous layer of the human uterine cervix at term / G.S.Montes, M.Zugaib, P.P.Joazeiro [et al.] // Reproduction. – 2002. – Vol.12, №124 (6). – P. 783-790.
51. An in vivo comparative study of the pregnant and non-pregnant cervix using electrical impedance measurements / M.O'Connel, J.Tidy, S.J.Wisher [et al.] // BJOG. – 2000. – Vol.8, №107 (8). – P.1040-1041.
52. O'Brien J.M. The importance of funneling to the level of a cervical cerclage / J.M.O'Brien, A.L.Hill, J.R.Barton // Obstetrics miscellaneous. Melbourne, Australia. – 2001. – P. 15-16.
53. A clinico-epidemiological review of cervical cerclage from the Assir region of Saudi Arabia / A.A.Sobande, E.I.Archibong, A.Sadek [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol.22, №2. – P. 150-154.
54. Shennan A. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention / A.Shennan, B.Jones // Seminar Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol.12, № 9 (6). – P. 471-479.
55. Anum, E.A. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E.A. Anum // Placenta. – 2009. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. 207-215.
56. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage / C.P.Weiner, K.Y.Lee, C.S.Buhimschi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.3, №192 (3). – P. 710-718.
57. Baza Dannykh "Zdorov'Ia Dlia Vsikh" Kopenhahen Yevropeiske Rehionalne Biuro VOOZ, (http://www.euro.who.int/hfadb).

Отримано 08.04.2019.