

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Му'авія Салем Насер Альмарадат

УДК 618.291-02:618.36-092.18(043.3)

**ПЕРЕДГРАВІДАРНА КОРЕКЦІЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: Доктор медичних наук, професор
Щербина Микола Олександрович
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і
гінекології №1.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Громова Антоніна Макарівна,
ВДНЗУ “Українська
медична стоматологічна академія” МОЗ України
завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор
заслужений діяч науки і техніки України
Луценко Наталія Степанівна
Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України
завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист дисертації відбудеться "13" жовтня 2016 р. о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4; т. 707-73-27.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4)

Автореферат розісланий "9" вересня 2016 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

О.В. Мерцалова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Невиношування вагітності є однією з актуальних проблем в акушерстві, частота даної патології залишається високою та досягає за даними різних авторів до 30%. Однією з поширених причин невиношування вагітності є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), яка характеризується мимовільними абортами в II і III триместрі вагітності та передчасними пологами (В.В. Подольський, 2009; В.Е.Радзинский, 2012). При ІЦН відбувається порушення сфінктера внутрішнього вічка цервікального каналу, що призводить не тільки до викиднів, але і до ризику проникнення інфекції в порожнину матки (Г.Т.Сухих, 2011; І.А.Жабченко, 2013; А.Н. Ansari, 2007).

До факторів ризику виникнення ІЦН, крім традиційно відомих (травматичне ушкодження шийки матки при попередніх вагітностях і пологах; інфекція статевих органів; гормональні зміни), віднесена екстрагенітальна патологія й дисплазія сполучної тканини (Н.С.Луценко, 2009; L. Riley, 2007).

У невагітної жінки тканина шийки матки складається переважно з густого сплетіння сполучнотканинних волокон і тяжів, що лежать пучками між більш тонкими м'язовими тяжами (В.Н.Серов, 2014). У ділянці внутрішнього вічка кількість волокнистої тканини зменшується, а кількість м'язових волокон зростає до 30% і, концентруючись, відіграє роль сфінктера, який розташовується між тілом і шийкою матки довжиною 1 см (L.K. Petersen, 2013). Поза вагітністю, в умовах естрогенної насиченості (фолікулінова фаза циклу) домінує α -адренореактивність, що сприяє розкриттю шийки матки. У лютеїнову фазу циклу домінування α -адренореактивності знижується. Слід зазначити, що чутливість α -адренорецепторів посилюється при гіперестрогенії, а β -адренорецепторів – при підвищенні концентрації прогестерону (L.C. Tang, 2005). Таким чином, адренореактивність міоцитів шийки матки має важливе значення в реалізації її сфінктерної функції (D.A. Nzeh, 2013).

Існують консервативні та хірургічні методи терапії ІЦН, які можуть використовуватися на етапі передгравідарної корекції (А.М.Громова, 2007). При анатомічній (травматичній) ІЦН частіше застосовується хірургічна корекція шийки матки, а при функціональній – для підготовки шийки матки до виношування вагітності частіше застосовуються консервативні методи лікування (W. Erpel, 2014 року).

Останнім часом великий інтерес заслуговує використання в акушерстві та гинекології нових альтернативних малоінвазивних методів лікування різноманітних патологічних станів із використанням методів біоревіталізації та реструктуризації тканин, що мають високу ефективність та біосумісність. Медикаментозні засоби, які вживають для ефективного відновлення тканинної структури утворюють гідратовані полімери (ГП) високої

щільності, які заповнюють міжклітинний простір, утворюючи у м'язовому шарі нові компоненти (колаген, еластин та ін.), що сприяє відновленню сполучної тканини (J.D. Lams, 2014).

Ферментом, що відповідає за регуляцію клітинних мембран у тканинах серед широкого класу гідролаз медичного призначення, є нейрамінідаза, визначення концентрації якої в цервікальному слизу шийки матки може бути використано як діагностичний маркер відновлення структурно-функціональних характеристик шийки матки після проведеного лікування на етапі передгравідарної підготовки (J.L. Benifla, 2015).

Незважаючи на достатню вивченість цієї проблеми, до цього часу не розроблено методи корекції шийки матки на передгравідарному етапі, не відпрацьовано протоколи ведення пацієток з ІЦН, а також методи контролю за ефективністю проведеного лікування.

Усе вищевикладене визначило мету і завдання цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною досліджень, що проводяться на кафедрі акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за Державною комплексною програмою «Порушення жіночої репродуктивної системи та їх корекція» (Державний реєстраційний номер 0114U003395), а також за Державною комплексною програмою ГКНТ 0.69.06: «Наукові основи охорони здоров'я жінки, матері та новонародженого».

Мета дослідження. Визначення ефективності методу біоревіталізації для передгравідарної корекції ІЦН у жінок з невиношуванням вагітності шляхом відновлення фізіологічного сфінктера шийки матки.

Відповідно до мети дослідження було сформульовано такі завдання:

1. Вивчити морфометричні показники ШМ у пацієток з невиношуванням вагітності при анатомічній і функціональній ІЦН до та після корекції на передгравідарному етапі.

2. Оцінити показники гормонального фону, імуногістохімічні та гістологічні дослідження ендометрію та цервікального каналу шийки матки в обстежених пацієток з ІЦН.

3. З'ясувати особливості кровотоку в маткових артеріях та їх низхідних гілках у пацієток з ІЦН у передгравідарному періоді.

4. Визначити концентрацію вуглеводних компонентів глікопротеїнів, гексоз й нейрамінідази в слизу цервікального каналу при ІЦН.

5. Вивчити особливості системного та локального імунітету в жінок з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН.

6. Провести порівняльний аналіз різних методів лікування ІЦН на перебіг вагітності, пологи й стан новонароджених.

Об'єкт дослідження: істміко-цервікальна недостатність.

Предмет дослідження: клінічні та патофізіологічні особливості невиношування вагітності при ІЦН, корекція шийки матки методом біоревіталізації порівняно з хірургічною терапією, гормональний фон, імуногістохімічний і гістологічний стан ендометрію та цервікального

каналу, кровотік у маткових артеріях та їх низхідних гілках у передгравідарному періоді, вуглеводні компоненти глікопротеїнів, гексоз і нейрамінідази в слизу цервікального каналу, системний і локальний імунітет, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та періоду новонародженості після проведеного лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, морфологічні, імунологічні, імуногістохімічні, гормональні, ультразвукові, доплерометричні, інструментальні й статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено сучасне комплексне дослідження нового методу лікування – біоревіталізації шийки матки у пацієнок з невиношуванням вагітності на фоні функціональної ІЦН, вивчено морфологічні й структурно-функціональні параметри шийки матки порівняно з хірургічною корекцією даної патології.

Доповнено наукові дані про патогенетичну роль гормонального фону, імуногістохімічного та гістологічного стану ендометрію й цервікального каналу шийки матки при невиношуванні вагітності у пацієнок з ІЦН.

Набули подальшого розвитку дослідження особливостей кровотоку в маткових артеріях та їх низхідних гілках у пацієнок з ІЦН у передгравідарному періоді до і після проведеної корекції даної патології.

Вивчено роль вуглеводних компонентів глікопротеїнів, гексоз і нейрамінідази в слизу цервікального каналу при ІЦН, визначення концентрації яких, може служити додатковим діагностичним тестом повноцінності шийки матки.

Доповнено наукові дані про роль системного та локального імунітету в жінок з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН.

Доведені переваги використання біополімерів для корекції функціональної ІЦН на підставі проведеного порівняльного аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених при даному ускладненні.

Практичне значення отриманих результатів. Вивчення структурно-функціональних характеристик шийки матки, особливостей її кровопостачання й біохімічного складу цервікального слизу у вагітних у різні терміни гестації дозволило розширити уявлення про етіопатогенетичні механізми формування функціональної ІЦН.

Використання ультразвукового дослідження для оцінки морфометричних показників шийки матки у передгравідарному періоді дозволило виявити ультразвукові скринінгові маркери ІЦН.

Запропоновано новий метод біоревіталізації для корекції ІЦН, який ґрунтується на застосуванні філерів, основним компонентом яких є гіалуронова кислота, що сприяє відновленню сполучної тканини.

Для практичної охорони здоров'я обґрунтовано важливість використання доплерометричного дослідження в басейні маткових і вагінальних артерій з метою диференційованого підходу до відбору хворих з функціональною ІЦН та вибору раціонального підходу їх післяопераційного ведення.

Як інформативний критерій оцінки ефективності лікування запропоновано використовувати концентрацію вуглеводних компонентів глікопротеїнів, гексоз і нейрамінідази в слизу цервікального каналу при ІЦН.

Особистий внесок здобувача. Самостійно розроблено план роботи й методологію проведення досліджень, здійснено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації.

Самостійно обстежено 120 жінок, з яких - 30 здорових пацієток і 90 жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі ІЦН.

Проведено забір і підготовку матеріалів для визначення клініко-лабораторних, морфологічних, імунологічних, імуногістохімічних, гормональних методів дослідження.

Проведено аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано основні положення й висновки, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дослідження. Результати проведених досліджень були представлені та обговорені на наукових пленумах і конференціях: Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», Харків (2014); X Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України, Київ (2014); 7th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists And Medical Students, Kharkiv (2014); Міжвузівській конференції молодих вчених і студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків (2014); V Російському науково-практичному конкурсі-конференції студентів і молодих вчених «Авіценна - 2014», Новосибірськ (2014); XI Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології», м. Судак (2015); 8th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists And Medical Students, Kharkiv (2015); Науково-практичній конференції співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика, Київ (2015); XII Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології», м. Судак (2016); Науково-практичній конференції за участю міжнародних фахівців, присвяченій Дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика - 2016», Харків (2016); IXth International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists And Medical Students «Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine», Kharkiv(2016); XIX Міжнародній медико-біологічній конференції молодих дослідників «Фундаментальна наука і клінічна медицина – людина та її здоров'я», Санкт-Петербург (2016); Міжвузівській конференції молодих вчених і студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків (2016); XII Науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, інтернів, магістрів, аспірантів і молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього», Ужгород (2016).

Апробація роботи проведена на засіданні апробаційної ради з акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 23 роботи, з них 8 статей (7 вітчизняних і 1 зарубіжна) в наукових фахових виданнях, 15 (11 вітчизняних і 4 зарубіжних) в збірниках наукових робіт. Отримано Патент України на винахід №108327 від 10.04.2015 «Спосіб корекції істміко-цервікальної недостатності» / Щербина М.О., Ліпко О.П., Щербина І. М., Му'авія Салем Альмарадат.

Структура та обсяг дисертації: Робота викладена на 153 сторінках машинописного тексту і містить вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Текст ілюстрований 7 рисунками та 46 таблицями. Список використаної літератури містить 214 найменування: 99 робіт вітчизняних авторів і 115 іноземних (22 сторінки).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали й методи дослідження. Для досягнення мети й визначених завдань було обстежено 120 жінок, які були розподілені на основну й контрольну групи. Основну групу склали 90 жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі ІЦН. До контрольної групи увійшли 30 здорових пацієток, у яких при клінічних, лабораторних та інструментальних дослідженнях не виявлено патологічних відхилень у жіночій репродуктивній системі. Діагноз ІЦН у всіх пацієток був встановлений на підставі клініко-лабораторних, інструментальних методів обстеження та за результатами УЗД (відповідно до наказів № 417 від 15.07.2011 р та № 624 від 03.11.2011 р МОЗ України). У пацієток основної групи було вивчено анамнестичні дані, що підтверджують наявність ІЦН у попередній вагітності.

Усі жінки основної групи були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшли 36 пацієток із травматичною (анатомічною) ІЦН, яким в передгравідарному періоді проводили лікування ІЦН хірургічними методами. Другу групу склали 54 жінки з функціональною ІЦН, яким до настання вагітності корекцію ІЦН проводили за допомогою розробленого нами нового методу біоревіталізації шийки матки (патент на винахід №108327 від 10.04.2015). У цих жінок виключалися інші чинники невиношування вагітності (вади розвитку й пухлини геніталій, хронічні інфекції та інтоксикації, хромосомні порушення, вплив шкідливих факторів виробництва та ін.). Жінкам із травматичною (анатомічною) ІЦН у передгравідарному періоді проводили пластику шийки матки за Єльцовим - Стрелковим.

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 (ГП) високої щільності, які заповнюють міжклітинний простір, утворюючи в м'язовому шарі нові компоненти (колаген, еластин та ін.) Сприяючи відновленню сполучної тканини (М.О.Щербина, 2014). 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 (F. Forster, 2007) . Передгравідарна корекція ІЦН проводилася методом біоревіталізації шийки матки шляхом введення 0,3 мл глікозаміногліканового біополімеру інтрацервікально, шляхом поступового обколювання всієї площі внутрішнього вічка. При обстеженні пацієнток використовували загальноприйняті методи: збір анамнезу, скарги, огляд, лабораторні дослідження. При зборі анамнезу особливу увагу звертали на спадковий і сімейний анамнез, кількість вагітностей, пологів, абортів, особливості перебігу післяабортного й післяпологового періодів, перенесені гінекологічні захворювання та оперативні втручання. Зверталася також увага на менструальну функцію, безпліддя в анамнезі та способи його корекції, наявність у жінки соматичних захворювань, ендокринної патології, шкідливих звичок, професійних шкідливих умов. Особлива увага приділялася інфекційному обстеженню жіночої репродуктивної системи. За наявності клінічних симптомів захворювань загального характеру хворі були обстежені відповідними фахівцями й отримували необхідне додаткове лікування.

Для діагностики ІЦН поза вагітністю і необхідністю проведення її корекції використовували запропоновану В.Ф. Бернат та А.А. Агаджанова (1987) 8-бальну систему оцінки стану шийки матки з урахуванням анатомічних, функціональних змін і пальпаторної оцінки шийки в балах з описом довжини, консистенції шийки матки, розкриття цервікального каналу, стану істмусу.

Лабораторне обстеження включало аналізи крові: клінічний, біохімічний, на інфекції (RW, ВІЛ, НВV, НCV), коагулограму, визначення групи крові і резус фактора; аналізи сечі: загальний, за Нечипоренком, Зимницьким, проба Реберга, визначення добової втрати білка, бактеріологічне дослідження сечі; мікроскопічне дослідження мазків з піхви, бактеріологічне дослідження мазка з уретри, піхви й цервікального каналу (для ідентифікації TORCH - збудників застосовували полімеразну ланцюгову реакцію); бактеріоскопічне дослідження слизу шийки матки й виділень з піхви.

Статистичний аналіз даних був проведений за допомогою пакета прикладних статистичних програм BMDP, орієнтованих на аналіз біомедичних даних, а також методом Стюдента для зв'язаних вибірок, що реалізовані в програмі BMDP4F. Для перевірки гіпотез про нормальний розподіл був використаний критерій χ^2 Пірсона. Достовірність різниці між середніми значеннями ознак (P) виявляли для рівнів значимості 0,05; 0,01 і 0,001.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою вивчення морфометричних критеріїв стану шийки матки та її істмічного відділу на етапі передгравідарної підготовки у пацієнток з

анатомічною й функціональною ІЦН до і після відповідної корекції всім пацієнткам, що спостерігалися, проводили трансабдомінальне й трансвагінальне ультразвукове дослідження з використанням ультразвукового сканера Toshiba SSA-340. Визначали довжину, форму, деформації та розширення цервікального каналу, порівняно зі здоровими жінками, без ознак неспроможності шийки матки (контрольна група). При виявленні ознак ІЦН жінкам проводили ультразвуковий цервікальний стресовий тест, який здійснювався шляхом помірною натискання на дно матки рукою, по її осі в напрямку піхви протягом 15-30 секунд під контролем УЗД. При зменшенні довжини ШМ на 2 мм і більше, а також розширенні внутрішнього вічка ШМ до 3-5 мм тест вважався позитивним. Усім жінкам з ознаками ІЦН проводили бімануальне дослідження з пальцевою оцінкою ШМ. Визначали розташування ШМ, її довжину, консистенцію, стан зовнішнього вічка, (наявність старих розривів, ступінь його зіяння), розм'якшення ШМ в ділянці внутрішнього вічка порівняно з даними трансвагінальної ультразвукової діагностики (відповідно до наказів № 417 від 15.07.2011 р. і № 624 від 03.11.2011 р МОЗ України). Через 2 тижні після проведення корекції ІЦН, з метою визначення ефективності проведеної терпії, проводили повторне трансвагінальне дослідження з вимірюванням довжини ШМ і діаметра внутрішнього вічка. Довжина шийки матки у пацієнток контрольної групи становила $3,1 \pm 0,2$ і більше сантиметрів, що було достовірно вище за досліджуваній показник у пацієнток основної групи до проведення терапії ($P < 0,01$). В обстежених жінок контрольної групи дилатації внутрішнього вічка виявлено не було. Тим часом дилатація внутрішнього вічка у пацієнток основної групи з ІЦН до лікування становила $0,8 \pm 0,1$ і більше сантиметрів, що було достовірно більше, ніж у контрольній групі ($P < 0,01$). При порівнянні результатів терапії ІЦН у 1-й групі пацієнток спостерігалось значне зменшення дилатації цервікального каналу (до $0,4 \pm 0,1$), однак довжина ШМ залишалася так само скороченою, порівняно з контрольною групою, що, на перший погляд, свідчить про необхідність ретельного спостереження за станом шийки матки в цих жінок під час вагітності та, можливо, додаткової корекції.

У другій групі пацієнток після проведення корекції методом біоревіталізації шийки матки дилатація ШМ повністю була відсутня і не відрізнялася від «0» параметрів здорових жінок. Довжина шийки матки достовірно збільшувалася після терапії ($P < 0,01$) за рахунок утворення ГП високої щільності, які заповнюють міжклітинний простір, утворюючи в м'язовому шарі нові компоненти (колаген, еластин та ін.), сприяючи відновленню сполучної тканини (Л.І. Слущкий, 2009). Дані, отримані нами, свідчать про достовірне відновлення довжини шийки матки й звуження внутрішнього вічка при проведенні корекції шийки матки в передгравідарному періоді методом біоревіталізації, що має важливе значення для оцінки ефективності проведеної терапії. Після хірургічної корекції можна припустити, що при травматичній (анатомічній) ІЦН ШМ не набуває характеристики функціонально повноцінного органа. Після

проведеного лікування показники цервікометрії у пацієнток основної групи зберігалися в тих самих параметрах протягом 18-и місяців. Цього часу цілком достатньо для зачаття й виношування вагітності.

Підсумкові параметри, що отримані нами під час вивчення морфометричних показників шийки матки при трансабдомінальному ультразвуковому дослідженні, такі, як її довжина й дилатація внутрішнього вічка, дозволили виокремити діагностичні ультразвукові параметри травматичної й функціональної ІЦН шийки матки та на підставі цього визначити показання до хірургічної корекції шийки матки.

Проведено дослідження гормонального фону в обстежених пацієнток з ІЦН. Концентрація статевих гормонів у сироватці крові жінок з ІЦН (табл.1) на 21–23-й день менструального циклу була в межах норми й не відрізнялася від рівня здорових жінок ($P > 0,5$).

Таблиця 1

Рівень статевих гормонів у сироватці крові жінок з ІЦН

Концентрація гормонів сироватки крові на 21–23-й день	Групи обстежених пацієнток		
	1-а група n=36	2-а група n=54	Контрольна група, n=30
Прогестерон, Нмоль/л	32,2 ±5,1	23,6±4,3	30,5±4,8
Естрадіол, Нмоль/л	144,8±6,81	121,8±9,61	137±6,6

Примітка: n - число обстежених, * - дано в порівнянні з показниками пацієнток контрольної групи, * - $p < 0,05$.

Для з'ясування стану ендометрію й слизової цервікального каналу нами проведено імуногістохімічне та гістологічне дослідження матеріалу, отриманого за допомогою пайпель-біопсії у 65 пацієнток основної (25 – 1-ї групи і 40 - з II), і контрольної груп (10). За результатами гістологічного дослідження пацієнток основної групи залозиста гіперплазія ендометрію була виявлена у 5 жінок і у 1 - поліп ендометрію. У кожній третій пацієнтки з анатомічної формою ІЦН гістологічно була підтверджена недостатність обох фаз менструального циклу, незважаючи на нормальні показники ПГ й естрадіолу на 21–23-й день менструального циклу. Недостатність обох фаз менструального циклу у пацієнток з анатомічним типом ІЦН можна пояснити наявністю хронічного ендометриту, за якого відбувається ураження рецепторного апарату матки (J.D. Lams et al., 2014). Даний факт пояснимо, тим, що вміст сироваткового ПГ на 22–24-й день циклу не є достовірним показником НЛФ та його нормальна концентрація завжди свідчить про минулу овуляцію, або, на жаль, не є гарантією повноцінності секреторної трансформації ендометрію (A.H. Ansari, 2007). У пацієнток з функціональною формою ІЦН (II група) ендометрій секреторної фази спостерігався в 17 (43,5%), проте в цих випадках виявлялася слабка експресія прогестерон-рецепторів або їх повна відсутність. Хронічний ендометрит був підтверджений при виявленні лімфолейкоцитарної

інфільтрації також плазматичних клітин в ендометрії у 29 (93,5%) пацієнок з анатомічною формою ІЦН і у 20 (51,2%) з функціональною. Однак у пацієнок з анатомічною формою ІЦН рецепторний апарат був відносно збережений. У 5 пацієнок (15,6%) було виявлено слабку експресію прогестерон-рецепторів у стромі, відсутність експресії прогестерон-рецепторів в епітелії залоз. Слабка експресія в епітеліальних компонентах і повна відсутність альфа-естроген-рецепторів у стромальному на 21–23-й дні менструального циклу була виявлена у переважної більшості пацієнок, як до функціонального, так і з анатомічним типом ІЦН. Отримані дані свідчать про різні стани рецептивності ендометрію у пацієнок з ІЦН. Мабуть, порушення анатомічної цілісності ШМ відіграє певну роль у виникненні хронічного цервіциту й ендометриту, що сприяє розвитку порушень структури та функції ендометрію й слизової цервікального каналу.

При аналізі співвідношення показників гормонального профілю з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням ендометрію у пацієнок з ІЦН можна констатувати, що в 2-й групі хворих ці зміни відбувалися на тлі нормальних показників прогестерону.

З метою більш глибокого розуміння процесів, що призводять до розвитку ІЦН, а також змін, що відбуваються в шийці матки, нами проведено порівняльне вивчення кровотоку в маткових артеріях у пацієнок з анатомічною й функціональною ІЦН до і після корекції, порівняно з пацієнтками контрольної групи. Нами вивчено характер гемодинаміки у вищеназваних судинах у 30 здорових жінок і у 90 пацієнок основної групи з ознаками неспроможності шийки матки, з них - 36 осіб з анатомічною ІЦН та 54 - з функціональною. Дослідження гемодинаміки проводили через 7 днів після проведення корекції шийки матки.

Для вивчення гемодинаміки ШМ нами вивчено 4 рівні шийкової васкуляризації: 1-й рівень - низхідні гілки маткових артерій, що йдуть від проекції перешийка в напрямку до вагінальної частини ШМ уздовж її бічних стінок. 2-й рівень - артерії дугової форми, що відходять від маткових гілок. 3-й рівень - артерії стромі, що йдуть радіально у напрямку до цервікального каналу і 4-й рівень - центральна зона ШМ. Проведені нами дослідження виявили характерні зміни маткового кровотоку у невагітних пацієнок основної групи порівняно з групою здорових жінок. При аналізі отриманих даних відзначено достовірне зниження індексів периферичного опору (ІР і СДВ) у пацієнок основної групи на трьох рівнях шийкової гемодинаміки. За даними доплерометрії, у пацієнок з ІЦН у низхідній гілці маткової артерії ІР становив $0,66 \pm 0,02$ у.о., а СДВ - $4,4 \pm 0,3$ у.о. ($P < 0,05$), порівняно з контрольною групою (ІР - $0,85 \pm 0,06$ у.о., СДВ - $5,7 \pm 0,9$ у.о.). SV і EDV, навпаки, істотно підвищувалися й становили відповідно $40,2 \pm 4,4$ у.о. ($P < 0,001$) і $8,5 \pm 2,0$ у.о. ($P < 0,01$), порівняно з групою здорових жінок ($22,2 \pm 3,1$ у.о. і $3,8 \pm 0,6$ у.о. відповідно). Зміни в кровопостачанні матки при ІЦН підтверджують, мабуть, компенсаторну реакцію організму, що спрямована на перерозподіл загального маткового кровотоку у низхідній гілці маткової артерії, що відповідає за васкуляризацію ШМ.

Після проведення терапії ІЦН методом біоревіталізації шийки матки, шляхом введення філерів на основі гіалуронової кислоти, у жінок 2-ї групи відбувалося достовірне відновлення кровотоку в низхідній гілці маткової артерії та у всіх трьох досліджуваних зонах (периферичній, стромальній і центральній), практично до рівня показників контрольної групи пацієнок. Однак у 1-й групі жінок, яким була проведена корекція ІЦН хірургічним методом, спостерігалися достовірні порушення гемодинаміки у низхідній гілці маткової артерії та у всіх трьох досліджуваних зонах, які свідчать про порушення кровопостачання шийки матки і, можливо, розвитку ІЦН у цих пацієнок під час настання вагітності.

З урахуванням того, що числові значення індексів судинного опору стабільні, отримані нами зміни можна використовувати для діагностики ризику розвитку ІЦН у невагітних жінок як додаткові критерії, крім загальноприйнятих методів дослідження, та можуть служити додатковим діагностичним тестом наявності ІЦН і визначення ризику її розвитку під час вагітності.

Нами проведено порівняльний аналіз вмісту вуглеводних компонентів слизу цервікального каналу у пацієнок клінічних груп, а саме: N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти - термінальної структури вуглеводних компонентів глікопротеїнів, гексоз, більш глибоко розташованих в олігосахаридних ланцюгах, а також нейрамінідази в слизу цервікального каналу у здорових жінок та при ІЦН до і після корекції шийки матки. Структурно-функціональні характеристики тканини шийки матки пов'язані з концентрацією глікопротеїнів і їх вуглеводних компонентів у цервікальному слизу, що впливають на консистенцію м'язового шару та сприяють його розм'якшенню (Т.Т. Березів, 2007). У жінок з ІЦН у прегравідарному періоді, до проведення лікування, на відміну від пацієнок контрольної групи, виявлялася більш низька концентрація глікопротеїнів і їх вуглеводних компонентів у цервікальному слизу, а також достовірно менша активність нейрамінідази (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у цервікальному слизу здорових жінок та з ІЦН до проведення корекції

Біохімічний склад цервікального слизу	Контроль n=30	Основна група, n=90	
		I група, n=36	II група, n=54
N-ацетилнейрамінова кислота (N-АНК), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	4,1 ± 0,7**	4,4 ± 0,2**
Загальні гексози, мкмоль/г	40 ± 2,6	15,2 ± 1,8***	13,8 ± 2,0***
Активність нейрамінідази, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	3,5 ± 0,5*	3,3 ± 0,7*

Примітка: n - число обстежених, * - дано в порівнянні з показниками пацієнок контрольної групи, * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001.

Проведення корекції функціональної ІЦН жінкам 2-ї групи методом біоревіталізації супроводжувалося достовірним підвищенням вмісту досліджуваних компонентів у слизу цервікального каналу вже через 2 тижні після терапії в середньому на 40-50%, порівняно з пацієнтками 1-ї групи, яким проводилася передгравідарна підготовка ШМ хірургічним методом. Вміст гексозу через 30 днів після введення філерів на основі гіалуронової кислоти достовірно збільшився порівняно з їх рівнем до лікування в 2,9 раза. Аналогічна закономірність виявлялася при порівняльній оцінці концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти в слизу цервікального каналу.

Таблиця 3

Концентрація глікопротеїнів та їх вуглеводних компонентів у цервікальному слизу здорових жінок та з ІЦН через 30 днів після проведення корекції

Біохімічний склад цервікального слизу	Контроль n=30	1-а група, n=36	2-а група, n=54
N- ацетилнейрамінова кислота (N-АНК), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	5,6 ± 0,2*	7,7 ± 1,0
Загальні гексози, мкмоль/г	40 ± 2,6	27,1 ± 1,5*	40,2 ± 2,1
Активність нейрамінідази, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	3,8 ± 0,7*	5,3 ± 0,5

Примітка: n - число обстежених, * - дано в порівнянні з показниками пацієнток контрольної групи, * - p <0,05, ** - p <0,01, *** - p <0,001.

Підвищення активності нейрамінідази до нормальних значень реєструвалося у 21 (87,5%) пацієнток 1-ї групи через 12 місяців від моменту корекції методом біоревіталізації і у 9 (37,5%) - через 18 місяців. Таким чином, вуглеводні компоненти слизу цервікального каналу є достовірними діагностичними маркерами ІЦН, а динаміка активності нейрамінідази додатковим інформативним критерієм ефективності лікування методом біоревіталізації.

У результаті проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що біоревіталізація ШМ на основі гіалуронової кислоти є ефективним методом корекції ІЦН на етапі передгравідарної підготовки, порівняно з існуючими методами лікування даної патології, та спричиняє зниження необгрунтованих хірургічних та інших втручань до настання вагітності.

Визначення імунологічних аспектів на локальному та системному рівнях у пацієнток з ІЦН є актуальним та новим напрямком у вивченні даної патології. У зв'язку з цим, ми вирішили провести дослідження з вивчення основних показників імунної системи обстежених пацієнток на системному та локальному рівнях, на етапі передгравідарної підготовки, до і після корекції ІЦН. Вивчення гуморальної ланки імунітету дозволило виявити

статистично значуще збільшення вмісту імуноглобулінів класу G у групі хворих з анатомічною ІЦН, порівняно зі здоровими жінками. Ig G у групі пацієнток з функціональною ІЦН практично не відрізнявся від контрольної групи жінок.

Спостерігалось підвищення концентрації Ig G в сироватці крові пацієнток 1-ї групи, що, можливо, відбувається за рахунок порушення цілісності тканини шийки матки і розвитку локального хронічного запального процесу, який призводить до антигенної стимуляції. Істотних відмінностей у середніх рівнях IgM і IgA між обстеженими групами не виявлено. Таким чином, дослідження імунних показників на системному рівні дозволило виявити тенденцію до зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3 +), зниження кількості Т-хелперів (CD4 +) і Т-супресорів (CD8 +), а також підвищення вмісту ЕК-клітин (CD16 +) та імуноглобулінів G у хворих з ІЦН.

Згідно з отриманими даними, у хворих з ІЦН показник кількості лейкоцитів у перерахунку на грам тканини цервікального каналу був майже в 2 рази вищим, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$). При анатомічній ІЦН (1-а група) середнє значення цього параметра виявилось вищим, ніж функціональної ІЦН (2-а група), хоча статистично значущої різниці між групами виявити не вдалося. Процентний вміст лімфоцитів у загальній популяції лейкоцитів тканини ендocerвіксу у хворих з ІЦН становило в 1 групі $64,90 \pm 1,50\%$ і в 2-й- $65,50 \pm 2,60\%$, що істотно не відрізнялося від групи контролю – $63,1 \pm 4,3\%$.

При порівнянні загальної кількості лімфоцитів у перерахунку на грам тканини ендocerвіксу у хворих з ІЦН було виявлено майже дворазове підвищення їх вмісту порівняно з контрольними значеннями, подібно до того, як це зазначалося під час аналізу вмісту кількості лейкоцитів. При ІЦН відбувається зростання рівня локальних цитокінів (табл. 6): ІЛ-1 β в 1-й групі спостережень підвищувався 23 рази, а в другій – у 50 разів.

Прогресивно збільшувалися рівні ІЛ-6 і ФНП- α . Значення ІЛ-6 при ІЦН у 1-й групі перевершували рівні групи контролю в 10 разів, а в другій – більш ніж у 15 разів, при цьому рівень ФНП- α був статистично значущо підвищений у 2-3 рази при ІЦН. Таким чином, у результаті проведеного дослідження з'ясовано, що ІЦН супроводжується локальною активацією прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст локальних цитокінів у групі контролю і у пацієнток з ІЦН до проведення корекції (M \pm m), пг / мг

Показники	Контроль n=30	1-а група, n=36	2-а група, n=54
ІЛ-1 β	3,4 \pm 0,9	80,6 \pm 9,1*	170,4 \pm 14,6*
ІЛ-6	4,2 \pm 1,2	43,0 \pm 8,6*	65,1 \pm 13,4*
ФНП α	5,1 \pm 1,5	12,4 \pm 1,7*	15,3 \pm 2,6*

* Статистично значимі відмінності з групою контролю ($p < 0,05$).

На підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що на етапі передгравідарної підготовки в жінок з ІЦН і невиношуванням вагітності доцільно досліджувати цитокіновий статус на локальному рівні, що може мати як діагностичне, так і прогностичне значення.

При дослідженні імунологічного статусу обстежених жінок після корекції ІЦН хірургічним методом і за допомогою біоревіталізації шийки матки відновлювався відносний вміст різних популяцій лімфоцитів у периферичній крові хворих. Нормалізувалися середні значення кількості Т-лімфоцитів (CD3 +), Т-супресорів (CD8 +) і Т-хелперів (CD4 +) у периферичній крові пацієток 1-ї та 2-ї групи порівняно з контролем, що свідчить про відновлення імунологічної толерантності в крові пацієток з ІЦН.

Вивчення гуморальної ланки імунітету дозволило виявити зниження вмісту імуноглобулінів класу G в 1-й групі хворих з анатомічною ІЦН до рівня контрольної групи, що свідчить про необхідність проведення корекції ІЦН на етапі передгравідарної підготовки. Відмінностей у середніх рівнях IgM і IgA між обстеженими групами не спостерігалось. Після корекції ІЦН у пацієток обох груп показник кількості лейкоцитів у перерахунку на грам тканини цервікального каналу значно знижувався і не відрізнявся від рівня контрольної групи здорових жінок ($p < 0,05$). Віссотковий вміст лімфоцитів у загальній популяції лейкоцитів тканини ендцервіксу у хворих з ІЦН після лікування становило в 1 групі $63,7 \pm 1,2\%$ і в 2-й- $63,2 \pm 3,8\%$, що практично не відрізнялося від групи контролю - $63,1 \pm 4,3\%$. Статистично значущих відмінностей показника залежно від форми й методу корекції ІЦН виявлено не було. Після корекції ІЦН відбувається значне зниження вмісту в цервікальному слизу локальних цитокінів. До лікування рівень ІЛ-1 β в 1-й групі спостережень підвищувався в 23 рази, а в другій – у 50 разів. Після проведеної терапії вміст ІЛ-1 β у цервікальному слизу знизився майже у 8 разів ($10,4 \pm 2,2$), проте цей показник залишався статистично достовірним порівняно з контрольною групою жінок ($p < 0,05$). Однак у другій групі хворих, яким корекція ІЦН проводилася методом біоревіталізації шийки матки, рівень ІЛ-1 β знизився в 47 разів і не відрізнявся від рівня здорових пацієток. Прогресивно збільшувалися рівні ІЛ-6 і ФНП- α . Значення ІЛ-6 в 1-й групі знижувалися, порівняно з рівнем до проведення корекції, у 3 рази, проте залишалися достовірно високими порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Після біоревіталізації ІЛ-6 знижувався в 15 разів і практично не відрізнявся від рівня здорових пацієток контрольної групи. Рівень ФНП- α після лікування нормалізувався в обох групах (табл.5).

Таблиця 5

Вміст локальних цитокінів у групі контролю і у пацієток з ІЦН після проведення корекції ($M \pm m$), пг/мг

Показники	Контроль n=30	1-а група, n=36	2-а група, n=54
ІЛ-1 β	$3,4 \pm 0,9$	$10,4 \pm 2,2^*$	$4,5 \pm 2,0$

ІЛ-6	4,2 ± 1,2	14,4 ± 2,4*	4,9 ± 1,4
ФНПа	5,1 ± 1,5	6,6 ± 1,9	5,4 ± 1,7

* Статистично значимі відмінності з групою контролю (p < 0,05).

На підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що корекцію ІЦН необхідно обов'язково проводити на етапі передгравідарної підготовки і бажано методом біоревіталізації ШМ, який сприяє більш повному відновленню параметрів як загального, так і локального імунітету. Ефективність запропонованих схем передгравідарної підготовки і ведення вагітності оцінювалися за результатами перебігу вагітності, своєчасним розродженням і перинатальними наслідками.

Після проведеної корекції ІЦН на прегравідарному етапі протягом 12 місяців вагітність наставала у 19 (52,8%) жінок I та у 39 (72,2%) – II груп (усього 58 жінок після корекції ІЦН). Усі 58 пацієток основної групи перебували під час вагітності на диспансерному спостереженні і регулярно відвідували лікаря жіночої консультації. Після проведеної корекції ІЦН на передгравідарному етапі частота госпіталізацій з приводу загрози переривання вагітності в порівнюваних групах була різною. У першій групі, після хірургічної корекції ІЦН вона потрібна була 29 з 36 вагітних (80,6%) у другій групі частота госпіталізацій була достовірно нижчою 14 (25,9%) вагітних (p < 0,01). При хірургічній корекції ІЦН спостерігалось мало- і багатоводдя: у 1-й групі дане ускладнення було виявлено в 5 випадках (13,9%), у 2-й групі у 3 (5,6%) вагітних. ФПН розвинулася у 4 жінок (11,1%) при хірургічній корекції ІЦН, тоді як у 2-й групі дане ускладнення мало місце у 5 (9,2%) вагітних, що свідчить про те, що ФПН не залежить від методу корекції ІЦН.

Результати наслідків вагітності в обстежених жінок наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Результати наслідків вагітності в обстежених пацієток

Терміни розродження	Контроль, n=30	1-а група, n=36	2-а група, n=54
Пологи у строк	29(96,7 %)	15 (78,9%)*	38(97,4%)
Передчасні пологи	1 (3,3%)	3 (15,8%)*	2 (5,1%)
Аборт пізнього терміну	0	1 (5,3%)	0

Примітка: достовірність відмінностей з контрольною групою з рівнем значущості * - p < 0,05; ** - p < 0,01; * - p < 0,001.**

Пологами в термін завершилося приблизно однакова кількість вагітностей у жінок, як в контрольній, так і в 2-й групі. У 1-й групі кількість термінових пологів було знижено, порівняно з контрольною і 1-ю групою. Водночас кількість пацієток, вагітності яких завершилися

передчасними пологами, реєструвалося в 1-й групі в 5 разів частіше, ніж у контролі і в 3 рази більше, ніж у 2-й групі. Тривалість періоду розкриття ШМ у контрольній групі становила $6,5 \pm 1,3$ год., у 1-й групі - $8,8 \pm 1,2$ год. ($P < 0,05$), у 2-й групі - $6,0 \pm 1,0$ год. У другій групі тривалість II періоду пологів була найменшою, а в 1-й групі достовірно ($P < 0,05$) відрізнялася від показника контрольної групи. Відмінностей у тривалості III періодів пологів не виявлялося. Найбільш висока частота травмування пологових шляхів також відзначалася в 1-й групі - 60%, що свідчить про те, що при анатомічній ІЦН, після хірургічної її корекції, рекомендується розродження шляхом операції кесаревого розтину. Порушення цілісності ШМ, слизової піхви і промежини було найнижчим у другій групі після методу біоревіталізації ШМ. У 2-й групі кількість оперативних розроджень була в процентному відношенні в 4 рази меншою, ніж у 1-й групі, що підтверджує ефективність проведення біоревіталізації ШМ, порівняно з оперативними методами корекції ІЦН. У пацієток 1-ї групи розриви шийки матки у відсотковому відношенні зустрічалися достовірно частіше, порівняно з жінками двох інших груп. Відсоток розривів слизової піхви й промежини і шийки матки у 2-й групі пацієток був значно нижчим, ніж у контрольній групі. Аналіз перебігу післяпологового та післяопераційного періодів у пацієток клінічних груп показав, що в контрольній групі у всіх породіль післяпологовий і післяопераційний періоди мали перебіг без ускладнень. У другій групі пацієток ускладнення були в незначній кількості і не відрізнялися від середньо-статистичних значень ускладнень перебігу післяпологового періоду. Найбільша кількість ускладнень спостерігалася у породіль 1-ї групи, у вигляді лохію-гематометри 3 (15,8%), що може бути пов'язано з корекцією анатомічної ІЦН у передгравідарному періоді. Усі породіллі з ускладненнями в післяпологовому і післяопераційному періодах отримували антибактеріальну та інфузійну терапію.

Таким чином, результати порівняльного аналізу перебігу вагітності, ускладнень і результатів пологів, а також особливостей перебігу післяпологового періоду дозволяють зробити висновок про те, що при ІЦН відсоток усіх порівнюваних ускладнень вищий у 1-й групі після хірургічної корекції ІЦН, порівняно з контрольною і 2-ю групою після корекції ІЦН методом біоревіталізації. Особливо звертає на себе увагу факт підвищення пологового травматизму в жінок з ІЦН в основному функціонального генезу. У 1-й групі 14 (73,7%) з 19 новонароджених народилося в задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів. У 3 (15,8%) дітей цієї групи оцінка за шкалою Апгар відповідала 6-7 балам, у 2 (10,5%) - 4-5 балам. У другій групі 36 новонароджених з 39 народилися в задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів. У 2 (5,1%) дітей цієї групи оцінка за шкалою Апгар відповідала 6-7 балам, в 1 (2,5%) - 4-5 балів.

Необхідно відзначити, що вагітні з ІЦН, незалежно від генезу її формування, повинні виокремлюватися в групу ризику за акушерським травматизмом.

Комплексна і своєчасна етіотропна терапія, що проводиться пацієнткам основної групи протягом гестації, у сукупності із заходами, спрямованими на профілактику передчасного переривання вагітності, дозволили практично мінімізувати несприятливі наслідки в неонатальному періоді.

ВИСНОВКИ

1. Морфометричні показники шийки матки у пацієток з невиношуванням вагітності при ІЦН свідчать про достовірне відновлення довжини шийки матки й звуження внутрішнього вічка після проведення корекції у передгравідарному періоді. Метод біоревіталізації ШМ має істотні переваги перед хірургічним способом лікування ІЦН, оскільки його ефективність зберігається в тих самих параметрах протягом мінімум 18 місяців.

2. Концентрація статевих гормонів у сироватці крові в жінок з ІЦН на 21–23-й день менструального циклу не відрізняється від рівня здорових жінок. За даними імуногістохімічного й гістологічного дослідження ендометрію та цервікального каналу шийки при анатомічній ІЦН спостерігалось слабка – у 5 (13,9%), помірною – у 20 (55,6%) і виразна – у 8 (22,2%) експресія прогестерон-рецепторів, а при функціональній – у 15 (39,1%) спостерігалось відсутність експресії прогестерон-рецепторів і у 24 (44,4%) жінок слабка експресія прогестерон-рецепторів на тлі повної відсутності помірної і виразної прогестерон-рецептивності, що свідчить про зміни рецептивності ендометрію залежно від форми ІЦН.

3. При ІЦН спостерігається достовірне зниження індексів периферичного опору (ІР і СДВ) на трьох рівнях шийкової гемодинаміки: у нижній гілці маткової артерії ІР становив $0,66 \pm 0,02$ у.о., СДВ - $4,4 \pm 0,3$ у.о. ($P < 0,05$), у порівнянні з контрольною групою (ІР - $0,85 \pm 0,06$ у.о., СДВ - $5,7 \pm 0,9$ у.о.). SV і EDV, навпаки, істотно підвищувалися й становили відповідно $40,2 \pm 4,4$ у.о. ($P < 0,001$) і $8,5 \pm 2,0$ у.о. ($P < 0,01$), у порівнянні з групою здорових жінок ($22,2 \pm 3,1$ у.о. і $3,8 \pm 0,6$ у.о. відповідно). Після проведення терапії ІЦН методом біоревіталізації шийки матки у жінок 2-ї групи відбувалося достовірне відновлення кровотоку в нижній гілці маткової артерії і у всіх трьох досліджуваних зонах (периферичної, стромальної і центральної) до нормального рівня.

4. При ІЦН спостерігається низька активність нейрамінідази і концентрації основних вуглеводних компонентів глікопротеїнів в слизу шийки матки, у результаті деструкції олігосахаридних структур і глікопротеїнів. Після корекції ІЦН методом біоревіталізації, концентрація нейрамінідази й основних вуглеводних компонентів глікопротеїнів у слизу цервікального каналу підвищувалася на 40-50%, порівняно з пацієнтками, яким проводилася передгравідарна підготовка шийки матки хірургічним методом. Визначення концентрації нейрамінідази в цервікальному слизу може слугувати діагностичним маркером відновлення структурно-

функціональних характеристик шийки матки на етапі передгравідарної корекції ІЦН.

5. При ІЦН зменшується вміст Т-лімфоцитів (CD3 +), Т-хелперів (CD4 +) і Т-супресорів (CD8 +) на тлі підвищення вмісту ЕК-клітин (CD16 +) й імуноглобулінів G, а також відбувається локальна активізація прозапальних цитокінів ІЛ-1 β ІЛ-6 і ФНП- α . Після корекції ІЦН відбувається значне зниження вмісту в цервікальному слизу локальних цитокінів: у 1-й групі – ІЛ-1 β в 8 разів ($10,4 \pm 2,2$), ІЛ-6 в 3 рази, а в 2-й групі – ІЛ-1 β знизився в 47 разів, ІЛ-6 – у 15 разів і не відрізнявся від рівня здорових пацієнток, що підтверджує більш повне відновлення параметрів як загального, так і локального імунітету.

6. Порівняльний аналіз впливу різних методів лікування ІЦН на перебіг, результат вагітності і стан новонароджених підтверджує те, що корекцію ІЦН доцільно проводити у передгравідарному періоді для попередження невиношування вагітності та профілактики травматичних пошкоджень і оперативних втручань у пологах. Метод біоревіталізації шийки матки є найбільш ефективним, порівняно з іншими методами корекції ІЦН на етапі передгравідарної підготовки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Корекцію ІЦН необхідно проводити жінкам групи ризику з невиношування вагітності на етапі предгравідарної підготовки.

2. При функціональній ІЦН доцільно застосовувати метод біоревіталізації шляхом введення 0,3 мл глікозаміногліканового біополімеру інтрацервікально, поступово здійснювати обколювання всієї площі внутрішнього вічка.

3. Для визначення стану шийки матки та необхідності корекції доцільно проводити морфометричне й трансабдомінальне ультразвукове сканування у передгравідарному періоді як скринінгові дослідження для пацієнток з різним ступенем акушерського та перинатального ризику.

4. У пацієнток з ІЦН необхідно проводити ІГД для визначення стану рецептивності ендометрію й цервікального каналу як факторів невиношування вагітності для своєчасної корекції цих порушень.

5. Перед лікуванням ІЦН необхідно визначати ультразвукові параметри шийки матки у сукупності з доплерометричними показниками в басейні маткових і вагінальних артерій, які дозволять визначити об'єктивні критерії диференційованого підходу до відбору хворих з анатомічною та функціональною ІЦН.

6. Ефективність проведеної корекції шийки матки при ІЦН доцільно визначати шляхом дослідження параметрів загального, локального імунітету та концентрації нейрамінідази в цервікальному слизу, що може слугувати діагностичним маркером відновлення структурно-функціональних характеристик шийки матки на етапі передгравідарної корекції ІЦН.

7. Вагітні з ІЦН, незалежно від генезу її формування, повинні виокремлюватися в групу ризику за акушерським травматизмом.

8. Найбільш оптимальними термінами для настання вагітності є перші 12 місяців після біоревіталізації шийки матки.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Особливості перебігу вагітності і пологів залежно від методу корекції істміко-цервікальної недостатності / М.О. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат, І.Ю. Кузьміна, О.І. Скорбач // Клінічна та експериментальна патологія. Том- XIII. 2014. - №2 (48). – С. 161-163. (Дисертантом визначені особливості перебігу вагітності й пологів від методу корекції істміко-цервікальної недостатності, підготовлено статтю до друку).

2. Муавия Салем Насер Альмарадат. Исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Н.А. Щербина, Е.И. Скорбач, Муавия Салем Насер Альмарадат, Д.В. Коломацкая // «Молодий вчений».- 2014.- № 7 (10). - С. 142-144. (Дисертантом проведено дослідження наслідків вагітності при корекції істміко-цервікальної недостатності, підготовлено статтю до друку).

3. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Хірургічні та консервативні методи лікування істміко- цервікальної недостатності / М.О. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Харківська хірургічна школа. -2015.- №6(75). – С. 120-123. (Дисертантом визначено роль хірургічних та консервативних методів лікування істміко-цервікальної недостатності).

4. Муавия Салем Насер Альмарадат. Оценка эффективности методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности с помощью доплерофлюометрии / Н.А. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Міжнародний медичний журнал. - 2015.- №2(82). - 43-46. (Дисертантом досліджено ефективність різних методів корекції істміко-цервікальної недостатності, підготовлено статтю до друку).

5. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Современные подходы к диагностике и лечению истмико-цервикальной недостаточности/ Н.А. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Міжнародний медичний журнал. - 2015.- №4(84). – С. 37-41. (Дисертантом визначено сучасні підходи щодо діагностики та лікування істміко-цервікальної недостатності, підготовлено статтю до друку).

6. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности / Н.А. Щербина, И.С.Бородай, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2015.- №1(15). – С. 79-80. (Дисертантом досліджено імунологічні особливості невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності, підготовлено статтю до друку).

7. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Сучасні методи корекції істміко-цервікальній недостатності // М.О Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення в акушерстві. Зб.наук.праць співробітників НМАПО ім П.Л. Шупика.- Вип.24.- Книга 6 (Ч.2).- Київ. -2015.- С. 123-124. (Дисертантом наведено власні дослідження при використанні нового методу лікування істміко-цервікальної недостатності, підготовлено статтю до друку).

8. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Эффективность метода биоревитализации шейки матки для предгравидарной коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Н.А.Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат, Н.В.Капустник, И.Ю.Кузьмина // Клиническая медицина Казахстана. – 2016. – №1(39). – С. 49-53.(Дисертантом проведена оцінка ефективності використання методу біоревіталізації шийки матки при істміко-цервікальній недостатності, підготовлено статтю до друку).

9. Патент на винахід №108327 Україна МПК А61В 17/00. Спосіб корекції істміко-цервікальної недостатності / М.О.Щербина, О.П.Ліпко, І.М.Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат (UA). - № а 2014 03665; заявл.09.04.2014; опубл.10.04.2015, Бюл.№7. (Дисертантом розроблено спосіб корекції істміко-цервікальної недостатності).

10. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Нові шляхи оптимізації лікування жінок з істміко-цервікальною недостатністю / М.О. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – С. 315-317. (Дисертантом здійснено аналіз лікування істміко-цервікальної недостатності різнорізними методами у передгравідарному періоді).

11. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Современные подходы к диагностике и лечению привычного невынашивания беременности/ И.С. Бородай, И.Н. Щербина, Му'авія Салем Насер Альмарадат. // Матер. V Российской (итоговой) науч.-практич. конкурс-конф. студ. и мол. ученых «АВИЦЕННА–2014». – Новосибирск. – 2014.- С.31-32.(Дисертантом розроблено план заходів щодо діагностики невиношування вагітності).

12. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Оценка состояния шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности./ Му'авія Салем Насер Альмарадат // Зб. тез. конф. «Актуальні питання сучасної медицини». Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна. – Харків.- 2014.- С. 154.

13. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Нові підходи до корекції істміко-цервікальної недостатності / М.О. Щербина, О.І. Скорбач, Му'авія Салем Насер Альмарадат. // Зб. наукових праць «Актуальні питання розвитку медичних наук XXI ст.» – Львів. – 2014. – С.65-67.(Дисертантом розроблено нові методи корекції істміко-цервікальної недостатності).

14. Mu'awya Salem Nasr Almaradat. Effectiveness of different methods of treatment by isthmico-cervical insufficiency/ Mu'away Salem nasr Almaradat // 7th Internatioal Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists.-Kharkiv, - 2014.- S. 154.

15. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Чинники ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності / Му'авія Салем Альмарадат // Зб. наукових праць «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього».- Ужгород.- 2014.- С. 166-167.

16. Mu'awya Salem Nasr Almaradat. Comparative analysis of different methods of correction cervical incompetence / Mu'awya Salem Nasr Almaradat // 8th Internatioal Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists.-Kharkiv, - 2014.- S. 141-142.

17. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Эффективнсть прегравидарной коррекции истмико-цервикальной недостаточности при помощи филлеров на основе гиалуроновой кислоты/ Му'авія Салем Насер Альмарадат //Таврический медико-биологический вестник - Судак.- 2015.- Т.- №1(69) 2015г. – С. 182.

18. Альмарадат М.С. Современные методы коррекции истмико-цервикальной недостаточности / А.А. Явдак, М.С. Альмарадат // Зб. наукових праць «Медицина третього тисячоліття».- Харків. - 2015.- С. 202-203.(Дисертантом розроблені сучасні методи корекції істміко-цервікальної недостатності).

19. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Причины возникновения истмико-цервикальной недостаточности в предгравидарном периоде /Му'авія Салем Насер Альмарадат // Междун. медико-биол. конф. мол. исслед. «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье» - Санкт-Петербург.- 2016. -Т.ХІХ.- 2016.- С. 33-34.

20. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Особенности морфофункционального состояния эндоцервикса и эндометрия истмико-цервикальной недостаточности / Му'авія Салем Насер Альмарадат // Междун. науч. конф. «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».- Судак.-2016. – С. 32-35.

21. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Метод математического прогнозирования наличия истмико-цервикальной недостаточности на этапе прегравидарной подготовки / Му'авія Салем Насер Альмарадат // Зб. тез міжвуз. конф. мол. вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – Харків.- 2016. – С. 225-226.

22. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Морфометрична оцінка ефективності корекції істміко-цервікальної недостатності / Му'авія Салем Насер Альмарадат // Зб. наукових праць «Медична наука та клінічна практика» - 2016.- Харків. – С. 67-68.

23. Му'авія Салем Насер Альмарадат. Активність нейрамінідази в слизу цервікального каналу при істміко-цервікальній недостатності / Му'авія Салем Насер Альмарадат// Зб. наукових праць «Філософські проблеми медицини» - 2016.- Харків, ХНМУ.- С. 67-68.

АНОТАЦІЯ

Му'авія Салем Насер Альмарадат. Передгравідарна корекція істміко-цервікальної недостатності при невиношуванні вагітності. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2016.

Робота присвячена діагностиці, профілактиці, лікуванню та прогнозуванню ІЦН. Проведено вивчення структурно-функціональних характеристик шийки матки, особливостей її кровопостачання, імунологічного й біохімічного складу цервікального слизу у жінок у передгравідарному періоді. Досліджено рецепторний апарат ендометрію й слизової цервікального каналу при ІЦН шляхом проведення імуногістохімічного й гістологічного дослідження, що дозволило розширити уявлення про етіопатогенетичні механізми формування функціональної ІЦН та ранньої доклінічної діагностики її розвитку. Використання ультразвукового дослідження для оцінки морфометричних показників шийки матки у передгравідарному періоді дозволило виявити ультразвукові скринінгові маркери ІЦН. Запропоновано новий метод біоревіталізації для корекції ІЦН, який ґрунтується на застосуванні філерів, основним компонентом яких є гіалуронова кислота, що сприяє відновленню сполучної тканини, матеріалу, отриманого за допомогою пайпель-біопсії. Як інформативний критерій ефективності лікування запропоновано використовувати визначення концентрації вуглеводних компонентів глікопротеїнів, гексоз і нейрамінідази в слизу цервікального каналу при ІЦН.

Доведено переваги використання біополімерів для корекції функціональної ІЦН на підставі проведеного порівняльного аналізу перебігу, результату вагітності та стану новонароджених при даному ускладненні. Комплексна й своєчасна етіотропна терапія, що проводиться пацієнткам у передгравідарному періоді у сукупності із заходами, спрямованими на профілактику передчасного переривання вагітності, дозволили практично мінімізувати несприятливі наслідки. Запропонована система діагностики, профілактики, диференційованого лікування й ведення жінок з ІЦН дозволила знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, покращити показники захворюваності та смертності новонароджених.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, біоревіталізація, прогнозування, профілактика, діагностика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Му'авія Салем Насер Альмарадат. Предгравидарная коррекция истмико-цервикальной недостаточности при невынашивании беременности. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2016.

Работа посвящена диагностике, профилактике, лечению и прогнозированию ИЦН путем повышения эффективности помощи женщинам с не вынашиванием беременности. Разработан и внедрен в клиническую практику новый метод коррекции шейки матки в предгравидарном периоде - биоревитализации на основе гиалуроновой кислоты для восстановления физиологического сфинктера шейки матки до наступления беременности.

Проведено изучение структурно-функциональных характеристик шейки матки, особенностей ее кровоснабжения, иммунологического и биохимического состава цервикальной слизи в предгравидарном периоде. Исследован рецепторный аппарат эндометрия и слизистой цервикального канала при ИЦН путем проведения иммуногистохимического и гистологического исследования, что позволило расширить представление о этиопатогенетических механизмах формирования функциональной ИЦН и ранней доклинической диагностики ее развития. Использование ультразвукового исследования для оценки морфометрических показателей шейки матки в предгравидарном периоде позволило выявить ультразвуковые скрининговые маркеры ИЦН. Обоснована важность использования доплерометрического исследования в бассейне маточных и вагинальных артерий с целью дифференцированного подхода к отбору больных с функциональной ИЦН и выбора рационального подхода послеоперационного ведения. Проведенные исследования выявили характерные изменения маточного кровотока у небеременных пациенток основной группы с риском развития ИЦН, по сравнению с группой здоровых женщин. Отмечено достоверное снижение индексов периферического сопротивления (ИР и СДО) на трех уровнях шейечной гемодинамики по сравнению с контрольной группой: в нисходящей ветви маточной артерии при измерении в проекции перешейка, в периферической и стромальной зонах шейки матки. Как информативный критерий эффективности лечения, предложено использовать определение концентрации углеводородных компонентов гликопротеинов, гексоз и нейраминидазы в слизи цервикального канала при ИЦН. Доказаны преимущества использования биополимеров для коррекции функциональной ИЦН на основании проведенного сравнительного анализа течения, исхода беременности и состояния новорожденных при данном осложнении.

Полученные данные свидетельствуют о том, что коррекцию ИЦН целесообразно проводить до беременности для предупреждения невынашивания и профилактики травматических повреждений и оперативных вмешательств в родах. Предложенная система диагностики, профилактики, дифференцированного лечения и ведения женщин с ИЦН позволила снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений и снизить показатели заболеваемости и смертности новорожденных.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, биоревитализация, прогнозирование, профилактика, диагностика, лечение.

THE SUMMARY

Mu'awya Salem Nasr Almaradat. Pregravid correction of cervical incompetence during miscarriage abortion. - Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Kharkov National Medical University. – Kharkov, 2016.

The work is dedicated to the diagnosis, prevention, treatment and prediction of cervical incompetence. Developed and introduced into clinical practice a new method uterus correction in pregravid period - biorevitalisation on hyaluronic acid to restore the physiological cervical sphincter before pregnancy. The study of structural and functional characteristics of the cervix, the features of its blood supply, immunologic and biochemical composition of the cervical mucus in pregravid period. Studied the receptor apparatus of the endometrium and cervical mucosa by immunohistochemical and histological examination, which expanded the understanding of the etiopathogenic mechanisms of formation of functional cervical incompetence and early preclinical diagnosis of its development. Informative criterion of effectiveness of the treatment, it is suggested to use the determination of the concentration of hydrocarbon components of glycoproteins hexoses and neuraminidase in the cervical mucus at the cervical incompetence. The proposed system of diagnostics, prevention, differentiated treatment and management of women with cervical incompetence has reduced the frequency of obstetric and perinatal complications and reduce morbidity and infant mortality.

Keywords: cervical incompetence, biorevitalization, prediction, prevention, diagnosis and treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГП - гідратовані полімери

ЕР - естрогенові рецептори

ІГД – імуногістологічне дослідження

ЩН- істміко-цервікальна недостатність

ІФА-імуноферментний аналіз

ШМ - шийка матки

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ПГ - прогестерон

СДВ - систоло-діастолічне відношення

УЗД - ультразвукове дослідження

ФНП- α - фактор некрозу пухлини

EDV – кінцева діастолічна швидкість

IL – інтерлейкіни

Ig - імуноглобуліни

IR - індекс резистентності

SV - систолічна швидкість артеріального кровотоку