

Сучасні аспекти етіології та патогенезу істміко-цервікальної недостатності

В.О. Бенюк¹, Н.Г. Корнієць², В.Ф. Олешко¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

У статті висвітлені сучасні підходи щодо питань етіології та патогенезу невиношування вагітності при екстремально ранніх передчасних пологах. Адже саме такі новонароджені відрізняються глибокою морфофункціональною незрілістю і формують показники перинатальної захворюваності і смертності.

Причини невиношування вагітності різноманітні й багаточисельні. Важливе значення у патогенезі передчасних пологів має істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), яка є результатом неспроможності циркулярних м'язів ділянки внутрішнього вічка, перешийка й шийки матки. Існуючими типами є анатомічна, функціональна та вроджена ІЦН.

ІЦН є мультифакторним ускладненням вагітності. У виникненні ІЦН відіграють роль генетичні, гормональні, запально-інфекційні, імунологічні, травматичні фактори тощо. Особливе місце серед факторів ризику посідає недиференційована дисплазія сполучної тканини, яка є результатом порушення її розвитку з дефектами основної речовини й волоконця. Аналізуючи зміни гормонального і нутритивного гомеостазу, стану метаболізму колагену при недиференційованій дисплазії сполучної тканини, розглядаються механізми етіології та патогенезу безсимптомного розкриття шийки матки при недоношеній вагітності.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, екстремально ранні передчасні пологи, недиференційована дисплазія сполучної тканини, гормональний дисбаланс, порушення метаболізму колагену, нутритивні порушення.

Невиношування вагітності (НВ) є однією з найбільш значущих проблем сучасного акушерства, оскільки призводить до екстремально ранніх передчасних пологів (ПП) і народження немовлят з глибокою морфофункціональною незрілістю [2, 3, 46]. Саме ці новонароджені формують показники перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності з дитинства [1, 4]. Приблизно 75% випадків перинатальної смертності пов'язано саме з ПП, а мертвонародження фіксують у 8–13 разів частіше, ніж у випадку термінових пологів [12, 37]. Імовірно втрати вагітності після одного викидня становлять 13–17%, після двох – 36–38%, а при звичному невиношуванні – до 45% [23, 37]. Вельми актуальним є й психосоціальний аспект, адже народження недоношеного малюка, його хвороба та смерть стають психічною травмою для батьків [1, 4, 37].

Причини НВ різноманітні й багаточисельні. Серед основних чинників вітчизняні та зарубіжні автори виділяють генетичні, ендокринні, імунологічні, інфекційні, тромбофілічні, анатомічні, ендотеліальну дисфункцію та інші [2, 13, 19, 45].

Важливе значення у патогенезі ПП має істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), яка проявляється, перш за все, неспроможністю циркулярних м'язів ділянки внутрішнього вічка, що, своєю чергою, спричинює розвиток недостатності перешийка й шийки матки (ШМ) [14, 21]. Вони втрачають можливість протистояти внутрішньоматковому тиску, який підвищується з терміном гестації, і утримувати плідне яйце, що прогресивно збільшується, у порожнині матки до своєчасних пологів [32].

Чимало дослідників, розглядаючи ІЦН як окремий чинник ПП, відзначають високу клінічну значущість цієї проблеми [21, 29]. Деякі сучасні автори зазначають, що пізні втрати вагітності майже у половині випадків зумовлені саме ІЦН, частота якої неухильно зростає в усьому світі [39, 44].

Сьогодні дослідники виділяють такі типи ІЦН: анатомічну, функціональну та вроджену [3, 14, 21].

Анатомічна, або травматична, ІЦН виникає внаслідок внутрішньоматкових маніпуляцій, які супроводжуються механічним розширенням каналу шийки матки, а також патологічними пологами з глибокими розривами шийки матки [27].

Функціональна істміко-цервікальна недостатність (ФІЦН) найчастіше є наслідком гормонального дисбалансу на прегравідарному етапі. За даними сучасних вітчизняних і зарубіжних авторів, при гіперандрогенії будь-якого генезу, гіпофункції яєчників, недостатності лютеїнової фази (НЛФ), метаболічному синдромі різноманітної етіології ФІЦН під час вагітності діагностують у кожній третій жінці [42].

При фізіологічному двофазному менструальному циклі у фолікулярну фазу в умовах естрогенової насиченості, за якої домінують α -адренорецептори, на тлі підвищеного тону маткових м'язів відбувається деяке розширення істмічного відділу й розкриття ШМ. У фізіологічну лютеїнову фазу за рахунок зростання біосинтезу прогестерону (ПГ) чутливість α -адренорецепторів знижується, що зумовлює зниження тону матки, звуження її істмічного відділу та зменшення розмірів внутрішнього маткового вічка. При НЛФ відновлення тону міометрія матки й істмічного відділу не відбувається, внутрішнє маткове вічко залишається у розширеному стані [31, 47].

Вроджена ІЦН є здебільшого наслідком генітального інфантілізму або вад розвитку матки. Ще у 1990 р. Т.В. Ходирева довела, що частота загрози мимовільного викидня є найбільшою саме у вагітних з гіпоплазією матки (74%), а серед вагітних з ІЦН вона може становити 52%. В.М. Запорожан та співавтори (2016) пов'язують звичне невиношування вагітності з вадами розвитку матки, зокрема з наявністю перетинки в її порожнині та з порушенням процесів утворення колагену в органі [13].

Сьогодні ІЦН вважають мультифакторним ускладненням вагітності. Деякі дослідники зазначають роль генетичних чинників у патогенезі її розвитку. За даними J.E. Warren, у 27% жінок з ІЦН є родичі першої лінії, яким встановлювали цей діагноз [54].

Існує гіпотеза, згідно з якою ІЦН розглядають як вагітність-індуковане передчасне дозрівання шийки матки на тлі підвищеної запальної відповіді з характерним підвищенням вмісту цитокінів, простагландинів і матриксних металопротеїназ (ММП) [43]. Гіпотезу підтверджує підвищений рівень поліморфізму у гені інтерлейкіну-10, який було виявлено у жінок з ІЦН [54]. Водночас відносний чи абсолютний дефіцит ПГ негативно впливає на імунний статус вагітної, що проявляється у зниженні активності процесів гальмування Т-лімфоцитів, збереженні їхньої проліферативної відповіді, підтриманні реакції клітинної цитотоксичності й високої ефективності фагоцитозу [2, 6].

Н. Wang (2008) та співавтори вважають, що будь-які інфекційні захворювання сечостатевої системи, ППСШ, TORCH-інфекції, запальні захворювання піхви й матки також можуть бути причиною втрати обтураційної спроможності ШМ [53]. Піхва та ШМ є першою лінією протиінфекційного захисту. Фактори місцевого імунітету обмежують розмноження мікроорганізмів та їхнє проникнення у верхні відділи статевого тракту. Отже, ШМ є бар'єрним органом між стерильною порожниною матки та бактеріально забрудненою піхвою [10, 53].

Вітчизняні та закордонні дослідники відзначають наявність зв'язку між дисбіозом піхви та несприятливими наслідками вагітності [10, 49]. Ризик ПП, ПЦН і передчасного вилиття амніотичної рідини у жінок з порушеним біотопом піхви збільшується в 2,6–3,5 рази, а післяпологові гнійно-септичні ускладнення виникають у 3,5–5,8 рази частіше [23, 48]. Порушення біотопа піхви також є фактором ризику зараження ППСШ та маніфестації латентної вірусної інфекції, збудники яких взаємодіють за принципом синергізму. Зазвичай клінічно це проявляється зсувом реакції піхвового вмісту у лужний бік, що підтримує умови для розмноження патологічних асоціантів піхвового біотопа [25]. У вагітних з ПЦН патогенна вагінальна й інтрацервікальна мікрофлора зумовлює посилення біосинтезу та звільнення фосфоліпази А₂, що стимулює продукцію простагландинів, приводить до активації процесів безболісного дозрівання, вкорочення й розкриття ШМ [24]. Метаболіти запального процесу цитотоксично діють на трофобласт, що призводить до відшарування хоріона (плаценти), а у другій половині вагітності індукують запуск механізмів, які підвищують збудливість матки й спричинюють передчасну її скоротливу діяльність [41].

Н.Н. Колесник (2015) вважає, що у вагітних з ПЦН механізм переривання вагітності в різні терміни гестації не є однаковим. Так, за даними автора, у вагітних з передчасною пологовою діяльністю у терміні 28–34 тиж вагітності відбувається значне зростання концентрації прозапальних цитокінів. У цьому терміні активатором синтезу інтерлейкінів може бути як інфекційно-запальний процес, так і локальне тромбоутворення у плаценті, що свідчить про тромбофілію, яка розвинулася. У сироватці крові вагітних з ПЦН відзначають підвищену концентрацію прозапальних цитокінів, що є тригером активації синтезу металопротеїназ, колагеназ та інших ферментів. Це порушує нормальну структуру ШМ. Такі процеси не притаманні екстремально раннім передчасним пологам. Водночас у всіх вагітних з ПЦН в усі терміни гестації відзначають зростання рівня цитокінів. Активаторами їхнього синтезу зазвичай є внутрішньоутробна інфекція, поліморфізм генів II фази детоксикації, дефіцит ПГ, що запускає механізм передчасного переривання вагітності [17].

Інтраамніотичне запалення та внутрішньоутробне інфікування плода, виявлене у 81% вагітних з ПЦН, є безпосереднім фактором розвитку ПП [53].

Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) як фактора ризику ускладненого перебігу вагітності, зокрема ПЦН, підтверджують численні вітчизняні й зарубіжні автори [8, 9, 51]. Розвиток плацентоасоційованих ускладнень вагітності при НДСТ Е.Н. Кан (2013) та співавтори пояснюють патологічним вродженим неповноцінним СТ у первинні мікрроворсини на етапі плацентогенезу, що у подальшому призводить до формування патологічних вторинних і третинних мікрроворсин на етапі васкуляризації та після неї [16]. Водночас строма самих ворсин є СТ, що представлена мережею колагенових волокон і клітинних елементів у формі фібробластів і гістіоцитів, які при НДСТ мають неповноцінну будову, що замикає «хвибне коло» у судинному руслі плаценти.

Під дисплазією СТ сьогодні розуміють порушення її розвитку, для якого притаманні дефекти основної речовини й волоконця. Серед основних причин НДСТ називають зміни темпів синтезу й побудови колагену та еластину, синтез незрілого колагену, порушення структури колагенових та еластинових волоконця унаслідок їхнього недостатнього поперекового зшивання [33]. Це пояснює різноманітність проявів дефектів СТ при її дисплазії.

А.А. Железна та співавтори (2011) пов'язують НДСТ з тяжкими порушеннями менструального циклу, які розвиваються на тлі гормональної, метаболічної дисфункції та гіпомагніємії, що притаманні для дисплазії СТ [11].

Л.Г. Назаренко (2010) наголошує на провідній ролі порушень функціональної адаптації міометрія, що притаманно НДСТ [26]. У результаті порушення трофіки м'язового волокна та сполучнотканинного каркасу матки зі збільшенням СТ між окремими міоцитами у капілярах судин з одночасним зменшенням кількості функціонуючих, переважно синусоїдних, капілярів з відсутнім адвентицієм і високою проникністю розвивається так званий синдром затримки росту вагітної матки. Останній є преморбідним тлом для розвитку ускладнень вагітності й пологів у жінок з НДСТ.

ШМ складається з трьох основних структурних компонентів: гладком'язові клітини (ГМК), екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) та епітеліальне покриття. Вміст ГМК становить 10–15% від усієї тканинної маси ШМ. Основну масу ШМ створює ЕЦМ – комплекс сполучнотканинних елементів, які містять глікозаміноглікани (ГАГ), протеоглікани, колаген I, III, IV типів та еластин. До структури ШМ входять також судинна система та нервові волокна з п. Нурогастрикус. Активність клітин саме СТ під час вагітності й пологів на пряму визначає функціональну спроможність ШМ. Стан, кількість колагену й ГАГ відіграють провідну роль у процесах згладжування, укорочення та розкриття ШМ під час пологів [30]. Дослідженнями Ю.В. Григор'євої та співавторів (2015) встановлено, що під час вагітності й напередодні пологів в ШМ відбуваються два взаємозумовлені та взаємозалежні процеси: колагенолізис і колагеногенез, що набувають найбільшої активності до моменту пологів. Центральною ланкою колагеногенезу є лейоміоцити переважно судинного та внутрішнього шарів міометрія ШМ. Це свідчить про дивергентне диференціювання міоцитів різних шарів м'язової оболонки ШМ. СТ у ШМ під час вагітності реалізує свою обтураційну функцію, а під час пологів – пластичну, яка є вкрай необхідною для збереження цілісності ШМ під час її дилатації [7]. Для вагітних з НДСТ притаманний дисбаланс процесів колагеногенезу й колагенолізису як преморбідний фон, на якому розвиваються ускладнення під час вагітності.

А.В. Шестопалов та співавтори (2012) вважають, що для фізіологічної вагітності притаманне посилення метаболізму колагену [35]. Але вже з II триместра вагітності виникають розбіжності у процесах синтезу й деградації колагену. При цьому III триместр у здорових вагітних зазвичай перебігає на тлі збалансованості цих процесів. Водночас у разі загрози переривання вагітності автори відзначали патологічні зміни показників катаболізму колагену, зокрема маркера резорбції колагену I типу β -Crosslaps, що розглядали як ознаку наявності окремих мутацій у системі деградації колагену. Зазначені особливості метаболізму колагену, на думку авторів, зумовлюють патологічну реорганізацію фібрил у волокнах з порушенням функціонування переважно фіброзних за їхнім складом органів, зокрема ШМ, з розвитком недостатності її обтураційної функції під час вагітності. Ураховуючи той факт, що гормональні зміни в організмі жінки, які

пов'язані з вагітністю, значно впливають на метаболізм колагену, цілком обґрунтованою є думка щодо взаємозумовленості функціонального стану обтураційної функції ШМ і гормональних порушень, зокрема у біосинтезі естрогенів, ПГ, пролактину, ХГЛ та ін. [40].

Дослідженнями G. Schett (2011) встановлено факт стимуляції остеокластів, відповідальних за деградацію колагену, активними формами кисню, інтерлейкіном-6 і фактором некрозу пухлин [52]. В. Caranza-Manane та співавтори (2015) стверджують, що підвищений синтез колагену й надмірне накопичення фіброзної тканини зумовлюють порушення репродуктивної функції, а гіперандрогенія напередодні й під час вагітності стимулює процеси утворення колагену. Також вважають, що можливим фактором впливу на обмін колагену є дія глюкокортикоїдів, рівень яких підвищується за наявності запального процесу та хронічного стресу [38]. Водночас G.A. Olson та співавтори (1994) стверджують, що збільшення продукції ендогенних опіатів інтерлейкін-1-залежним шляхом забезпечує зниження колагенсинтезувальної функції фібробластів [50]. Роль СТ у розвитку ІЦН підтверджує й те, що цей стан було виявлено у жінок з синдромом Марфана та з синдромом Елерса–Данлоса, які супроводжуються типовими проявами дисплазії СТ [5].

Отже, розвиток ІЦН, насамперед у вагітних з НДСТ, цілком може бути зумовлений диспропорційним співвідношенням між м'язовою тканиною та СТ у ШМ. Останнє підтверджують і результати гістологічного дослідження тканини ШМ у жінок з НДСТ, під час якого було відзначено збільшення м'язової тканини до 50%, що, на думку дослідників, є причиною раннього розм'якшення ШМ і розвитку її функціональної недостатності [18].

З іншого боку, сучасні дослідники свідчать про зв'язок розвитку ІЦН не лише з НДСТ, а й з недостатністю мікроелементів і вітамінів, що входять до складу речовини СТ і беруть участь у регуляції локального метаболізму [34].

І.П. Мазур та співавтори (2016) наголошують на значному зв'язку між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку прееклампсії та еклампсії, гестаційного діабету, невиношування й анемії [22]. Вітамін D також виконує важливу функцію у процесах регуляції концентрації кальцію і фосфатів шляхом стимуляції їхнього всмоктування у тонкому кишечнику, унаслідок чого підвищується ефективність кишкової абсорбції кальцію на 30–40%, та стимуляції реабсорбції цих мікроелементів у проксимальних ниркових каналах. Кінцевий продукт подвійного гідроксилювання загального вітаміну D спочатку в печінці, а потім у нирках – 1,25-дигідроксिवітамін-D або кальцитриол – стимулює вихід іонізованого Ca^{2+} з кісткової тканини шляхом підтримання процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти та знижує

синтез колагену I типу остеобластами, що, безперечно, відбивається на стані СТ, зокрема ШМ [15].

Дослідження Т.В. Починок та співавторів (2014) встановили наявність порушень нутритивного балансу у пацієнтів з НДСТ, які проявлялися змінами концентрації у сироватці крові магнію, кальцію, цинку, заліза, міді, селену, фосфору неорганічного. Дисбаланс цих макро- та мікроелементів зумовлює метаболічні порушення у СТ і створює преморбідний фон для маніфестації патологічних процесів у різних органах і системах організму [28]. Е. А. Anum (2010) відзначає закономірність передчасного дозрівання ШМ під час вагітності на тлі магнієвої недостатності, пов'язуючи її з порушеннями синтезу колагену фібробластами при НДСТ [36].

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що ремоделювання у формі деградації або протеолізу колагенових волокон внутрішньоклітинної матриці реалізується за рахунок ММП, на функціональному стані яких відбивається концентрація Mg^{2+} : за наявності його дефіциту синтез протеїнів у СТ гальмується, активність ММП підвищується й позаклітинна матриця СТ прогресивно деградує, оскільки структурна підтримка тканини, зокрема колагенових волокон, руйнується швидше, ніж синтезується. Дефіцит магнію є однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладком'язової тканини матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності. У вагітних з НДСТ Т.С. Лукіна та співавтори відзначали суттєві порушення магнієвої концентрації, що супроводжувалось розвитком ІЦН [20].

Однією з численних функцій Mg^{2+} в організмі вагітної є регуляція клітинної адгезії та стану клітинної мембрани, а також забезпечення активного транспорту кальцію й калію через неї, що забезпечує підтримку гомеостазу. Іони кальцію є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів: іонізований кальцій забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу до клітини завдяки змінам власної сполучної концентрації, визначає гнучкість волокон еластину й бере участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості СТ. Тому порушення балансу кальцію загального та його іонізованої форми погіршує властивості як самої СТ, так і органів, до складу яких вона входить [20].

ВИСНОВКИ

Отже, факторами ризику щодо розвитку ІЦН є: вроджені аномалії розвитку матки, генітальний інфантилізм, гормональний дисбаланс на тлі гіперандрогенії, недостатність лютеїнової фази, індукція овуляції гонадотропінами, недиференційована дисплазія сполучної тканини та недостатність основних мікроелементів та вітамінів, які забезпечують нормальне функціонування сполучної тканини.

ІЦН – мультифакторное осложнением беременности. В возникновении ИЦН играют роль генетические, гормональные, воспалительно-инфекционные, иммунологические, травматические факторы и т.д. Особое место среди факторов риска занимает недифференцированная дисплазия соединительной ткани, которая является результатом нарушения ее развития с дефектами основного вещества и волоконца. Анализируя изменения гормонального и нутритивного гомеостаза, состояния метаболизма коллагена при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, рассматриваются механизмы этиологии и патогенеза бессимптомного раскрытия шейки матки при недоношенной беременности.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, экстремально ранние преждевременные роды, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гормональный дисбаланс, нарушение метаболизма коллагена, нутритивные нарушения.

Современные аспекты этиологии и патогенеза истмико-цервикальной недостаточности В.А. Бенюк, Н.Г. Корниец, В.Ф. Олешко

В статье освещены современные подходы к вопросам этиологии и патогенеза невынашивания беременности при экстремально ранних преждевременных родах. Ведь именно такие новорожденные отличаются глубокой морфофункциональной незрелостью и формируют показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Причины невынашивания беременности разнообразны и многочисленны. Большое значение в патогенезе преждевременных родов имеет истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая является результатом несостоятельности циркулярных мышц участка внутреннего зева, перешейка и шейки матки. Существующими типами ИЦН являются анатомическая, функциональная и врожденная.

Modern aspects of cervical insufficiency etiology and pathogenesis**V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko**

The article deals with modern approaches to the etiology and pathogenesis of miscarriage in extremely early preterm labor. After all, newborns from such births are characterized by deep morphological and functional immaturity and form indicators of perinatal morbidity and mortality.

The causes of miscarriage are varied and numerous. Cervical Insufficiency (CI) plays an important role in the pathogenesis of premature birth, which is the result of the failure of the circular muscles of the internal orifice, isthmus and cervix.

The existing types of CI are anatomical, functional and congenital.

CI is a multifactorial complication of pregnancy. Genetic, hormonal, inflammatory-infectious, immunological, traumatic factors play a role in its development. A special role among the risk factors is played by Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia, which is the result of violations of its development with defects of the main substance and fibers. The mechanisms of etiology and pathogenesis of asymptomatic cervical opening in preterm pregnancy are considered by analyzing the changes of hormonal and nutritive homeostasis, the state of collagen metabolism in Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia.

Key words: *cervical insufficiency, extremely early premature birth, undifferentiated connective tissue dysplasia, hormonal imbalance, collagen metabolism disorder, nutritive disorders*

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Корниец Неля Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. *E-mail: kornietsnella@gmail.com*
ORCID ID 0000-0002-2816-1995

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкин Ю.Г., Давыдова Ю.В. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5 – 7.
2. Бенюк В.О., Диндар О.А. (2014). Цитокиновый профиль і імуністогімічний стан ендометрію жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла та метаболічного синдрому. Імунологія та алергологія: наука і практика. 4: 33 – 37.
3. Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С., Веропотвелян П.Н., Горук П.С. (2016). Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности: клинич. лекция. Мед. аспекты здоровья женщины. 1: 5 – 13.
4. Веропотвелян П.Н., Белая В.В., Веропотвелян Н.П. (2014). Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. Здоровье женщины. 3: 78 – 83.
5. Голяновский О.В., Рубинштейн А.М., Страшевич К.В. (2016). Ведение беременности и родоразрешение пациенток с синдромом Марфана (случай из практики). Здоровье женщины. 6: 62 – 65.
6. Голчук О.М. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоровье женщины. 2: 36 – 41.
7. Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Чемидронов С.Н., Ренц Н.А. (2015). Коллаген III типа в шейке матке крыс при беременности и в родах. Междунар. журн. прикладных и фундамент. исслед. 1: 72 – 75.
8. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Буй Сон Тоан (2011). Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия. Репродукт. эндокринология. 1: 36 – 41.
9. Жабченко И.А. (2015). Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. Охрана материнства и детства. 2: 58 – 65.
10. Жабченко И.А., Черненко Т.С., Невишна Ю.В., Похитун М.В. (2011). Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів. Здоровье женщины. 4: 87 – 89.
11. Железня А.А., Чайка К.В., Гайдадым В.В. (2011). Менструальная дисфункция у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани. Репродукт. эндокринология. 1: 22 – 26.
12. Жук С.І., Ус І.В., Бикова О.Г., Пехньо Н.В. (2015). Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів. Здоровье женщины. 5: 38 – 40.
13. Запорожан В.Н., Гладчук В.И., Мари-черда В.Г., Рожковская Н.Н. (2016). Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Репродукт. эндокринология. 4: 32 – 35.
14. Зарічанська Х. В. (2013). Перебіг вагітності та пологів у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 110 – 112.
15. Зафт В.Б., Клімова Ж.О., Зафт А.А., Галицька В.В., Бойко І. В. (2016). Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика. Новости мед. фармации. Акушерство и гинекология. 587: 23 – 28.
16. Кан Н.Е., Климанцев И.В., Дубова Е.А., Амирасланов Э. Ю. (2013). Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 3: 54 – 57.
17. Колесник Н.Н. (2015). Локальные и системные цитокины при истмико-цервикальной недостаточности в разные гестационные сроки. Здоровье женщины. 10: 108 – 109.
18. Кох Л.І., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатишева І.В. (2009). Дисплазія сполучної тканини як одна із можливих причин істміко-цервікальної недостатності. Журн. акушерства та жіночих хвороб. 72 (4): 45 – 49.
19. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. (2013). Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов. Лечащий врач. 6: 60 – 62.
20. Лукина Т.С., Павлов О.Г. (2014). Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вестн. новых мед. технологий: электрон. журн. 1: 1 – 5.
21. Лукьянова Е.А. (2011). Истмико-цервикальная недостаточность: взгляд на проблему. Охрана материнства и детства. 2: 73 – 77.
22. Мазур И.П., Татарчук Т.Ф., Габаль В.А. (2016). Минеральный обмен при беременности и его адекватная коррекция. Репродукт. эндокринология. 1: 36 – 40.
23. Маланина Е.Н. (2011). Современные методы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Пренат. диагностика. 10 (4): 292 – 304.
24. Мацынин А.Н. (2003). Клиническая оценка эффективности лечения истмико-цервикальной недостаточности. Репродукт. здоровье женщины. 4: 31 – 35.
25. Нагорная В.Ф., Байло Н.В., Николаева С.Н. (2011). Оптимизация лечения пациенток с кандидозным вульвовагинитом вне и во время беременности. Репродукт. эндокринология. 6: 102 – 104.
26. Назаренко Л.Г. (2010). Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду. Жіночий лікар. 1: 42 – 48.
27. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 „Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року. Клінічний протокол „Невиношування вагітності.
28. Починок Т.В., Веселова Т.В. (2014). Ефективність корекції електролітного дисбалансу та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини. Журн. клініч. і експеримент. мед. досліджень. 2: 498 – 507.
29. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. (2014). Істміко-цервікальна недостатність: діагностика, тактика ведення вагітності, методи корекції (аналітичний огляд літератури). Здоровье женщины. 1: 41 – 46.
30. Савицкий А.Г., Гуляева А.О., Кузьмина Д.Н., Шурова Л.Т. (2012). «Щебный фактор» в патогенезе гипертонических дисфункций матки. Детская медицина Северо-Запада. 2(3): 35 – 42.
31. Сидельникова В.М., Сулих Г.Т. (2010). Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей. М.: Мед. информ. Агентство. 536.
32. Степанян А.В., Джобая Э.М., Любанская С.В., Судакова Г.Ю. (2011). Современные подходы к коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Тез. VI Междисциплинар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии. СПб. 112 – 113.
33. Творогова Т.М., Воробьева А.С. (2012). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиций дизэлементоза детей и подростков. Педиатрия. РМЖ. 24: 1215 – 1221.
34. Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. (2009). Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмико-цервикальная недостаточность. Проблемы репродукции. 2: 97 – 100.
35. Шестопапов А.В., Шульга А.С., Алек-

- сандрова А.А., Ставиский И.М. (2012). Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. *Фундамент. исслед.: науч. журн.* 2(2): 393 – 398.
36. Anum E.A., Brown H.L., Strauss III J.F. (2010). Health disparities in risk for cervical insufficiency. *Hum. Reprod.* 25 (11): 2894 – 2900.
37. Campbell S. (2014). Мы более не можем не делать ничего для предотвращения преждевременных родов. *Здоровье женщины.* 2: 17 – 20.
38. Caranza-Manane B., Havelock J., Hemming R. (2015). The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Car.* 37: 277 – 285.
39. Celik E., To M., Gajewska K., Smith G. C. S., Nicolaides K. H. (2011). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 31: 549 – 554.
40. Coss D., Yang L., Kuo C.B., Xu X. (2000). Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 279 (6): 1216 – 1225.
41. DiGiulio D. B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J. P., Bik E.M. (2008). Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE.* 3: 3056.
42. Dodd J. M., Crowther C. A. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Womens Health.* 1: 73 – 84.
43. Goldenberg R. L., Culhane J. F. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 371: 75 – 84.
44. Grimes-Dennis J., Berghella V. (2007). Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 19: 191 – 195.
45. Koga K., Aldo P.B., Mor G. Toll-like receptors and pregnancy: Trophoblast as modulator of the immune response. *ObstetGynaecol Res.* 35: 191 – 202.
46. Kurjak A. (2010). Preterm birth – Prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnic. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 23: 1286 – 1287.
47. Mazza E., Parra-Saavedra M., Bajka M., Gratacos E., Nicolaides K. (2014). In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy. *Prenatal Diagnosis.* 34: 33 – 41.
48. Mercer B. M. (1992). Management of premature rupture of the membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 19: 339 – 351.
49. Norman J. E., Marlow N., Messow C. M., Shennan A. (2016). Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet.* 387: 2106 – 2016.
50. Olson G. A., Olson R.D., Kastin A.J. (1994). „Endogenous opiates: 1993 (Review)”. *Peptides.* 15: 1513 – 1556.
51. Oxlund B. S., Ortoft G., Bruel A. (2010). Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency. *Reprod. Biol. Endocrin.* 8(92): 1 – 10.
52. Schett G. (2011). Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *European Journal of Clinical Investigation.* 41(12): 1361 – 1366.
53. Wang H. (2008). Bacterially-Induced Preterm Labor and Regulation of Prostaglandin-Metabolizing Enzyme Expression in Mice. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4: 34 – 51.
54. Warren J. E., Silver R. M. (2009). Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin. Perinatol.* 33(5): 308 – 311.

Статья поступила в редакцию 23.11.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Найбільш типовими наслідками ПЦН є:

- Екстремально ранні передчасні пологи
- Преєклампсія
- Плацентарна дисфункція
- Затримка внутрішньоутробного розвитку плода
- Залізодефіцитна анемія.

2. Анатомічна ПЦН виникає внаслідок:

- Травматичного пошкодження каналу шийки матки
- Дисбалансу яєчникових гормонів
- Вроджених аномалій розвитку матки
- Гіперпродукції андрогенів
- Аутоімунного пошкодження щитоподібної залози.

3. Найбільш частою причиною функціональної ПЦН є:

- Дефіцит прогестерону
- Дефіцит андрогенів яєникового походження
- Дефіцит андрогенів наднирковозалозного походження
- Дефіцит естрогенів
- Дефіцит антимюллерова гормону.

4. Безпосереднім фактором розвитку передчасних пологів при ПЦН є:

- Інтраамніотичне запалення та внутрішньоутробне інфікування плода
- Підвищення скоротливої діяльності матки на тлі надмірного біосинтезу окситоцину
- Порушення чутливості рецепторного апарату матки
- Тромбофілічні порушення у плаценті
- Збільшення кількості амніотичної рідини.

5. Який з перерахованих структурних компонентів становить основну масу шийки матки?

- Екстрацелюлярний матрикс
- Гладком'язові клітини
- Епітеліальне покриття
- Судинна система
- Нервові волокна.

6. Як змінюється співвідношення між сполучною та м'язовою тканинами шийки матки у жінок з клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини?

- Значно збільшується кількість м'язової тканини
- Значно збільшується кількість сполучної тканини
- Типових закономірностей не існує
- Зберігається відповідно до гестаційного віку
- Незначно зменшується кількість обох видів тканини.

7. Які порушення мікронутритивного стану є типовими для недиференційованої дисплазії сполучної тканини?

- Гіпомагніємія/гіперкальціємія
- Гіпомагніємія/гіпоїодемія
- Гіпомагніємія/гіпофоліємія
- Гіперкальціємія/гіпоїодемія
- Гіперкальціємія/гіпофоліємія.

8. Факторами ризику функціональної ПЦН є:

- Генітальний інфантилізм
- Гормональний дисбаланс з недостатністю прогестерону
- Недиференційована дисплазія сполучної тканини
- Порушення мікронутритивного статусу
- Усе, перераховане вище.

9. Найбільш типовими змінами біотопа піхви при ПЦН є:

- Зсув реакції піхвового вмісту у лужний бік
- Бактеріально-вірусні асоціанти
- Бактеріально-бактеріальні асоціанти
- Дисбіоз піхви
- Усе, перераховане вище.

10. Клінічними ознаками неспроможності циркулярних м'язів ділянки внутрішнього вічка при ПЦН є:

- Прогресуюче вкорочення шийки матки
- Прогресуюче відкриття внутрішнього вічка
- Клиноподібна деформація каналу шийки матки
- Відсутність скоротливої діяльності матки
- Усе, перераховане вище.