

УДК 618.396-02:618,16-008.6[-08]

© А. В. Бойчук, О. М. Корман, О. Ю. Курило, Ю. Б. Якимчук

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»***ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ
ВАГІТНОСТІ В ТЕРМІНІ ДО 22 ТИЖНІВ, ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ**

ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ВАГІТНОСТІ В ТЕРМІНІ ДО 22 ТИЖНІВ, ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ. Нами встановлено, що одним із біохімічних маркерів колагенового обміну у жінок із істміко-цервікальною недостатністю при вагітності на тлі дисплазії сполучної тканини є рівень оксипроліну в крові і сечі. Запропонована етіопатогенетична корекція у вигляді комплексного підходу до лікування ІЦН шляхом накладання циркулярного шва на шийку матки, застосований препарат декспантенолу й оцінюється його клінічна ефективність.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ В СРОК ДО 22 НЕДЕЛЬ, И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ. Нами установлено, что одним из биохимических маркеров коллагенового обмена у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при беременности на фоне дисплазии соединительной ткани является уровень оксипролина в крови и моче. Предложена этиопатогенетическая коррекция в виде комплексного подхода к лечению ИЦН путем наложения циркулярного шва на шейку матки, применен препарат декспантенола и оценивается его клиническая эффективность.

SOME ASPECTS OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY DURING PREGNANCY IN UP TO 22 WEEKS, AND ITS CORRECTION. We found that one of the biochemical markers of collagen metabolism in women with Cervical incompetence during pregnancy on the background of connective tissue dysplasia is oxyproline levels in blood and urine. There was proposed the etiopathogenetical correction in the form of an integrated approach to the treatment of CIN by imposing circular seam on the cervix and the drug «Panthenol» applied and evaluated its clinical efficacy.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), оксипролін, Депантенол.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), оксипролин, Депантенол.

Key words: Cervical incompetence (CIN), hydroxyproline, Depantenol.

ВСТУП. Проблема невиношування вагітності (НВ) надзвичайно актуальна в медичному й соціальному аспектах. Це обумовлено високою частотою даної патології, що досягає, за даними ВООЗ, 15–20 % від усіх вагітностей і супроводжується тяжкими наслідками для загального стану здоров'я жінки, її репродуктивної функції, сімейних відносин і трудової діяльності. За останні 10 років збільшилася кількість мимовільних абортів у 4–6 разів. Протягом року у 50 000 жінок вагітність мимовільно переривається до строку. У I триместрі частота НВ може досягати 50 %, у II – 20 %, у III – 30 %. Прямі репродуктивні втрати від НВ в Україні щорічно нараховують 36–40 тисяч ненароджених бажаних дітей [5]. Можливість втрати вагітності після одного викидня становить 13–17 %, після двох – 36–38 %, при звичному невиношуванні – до 45 % [6]. Діти, які народилися в 23–27 тижнів гестації, обумовлюють до 50 % перинатальної смертності [7]. Питома вага недоношених дітей у структурі мертвонародження складає понад 50 %, до 80 % – ранньої неонатальної смертності, до 70 % – малюкової смертності. Щорічно у світі народжується 13 млн недоношених дітей, які в структурі малюкової смертності посідають перше місце. Серед безлічі причин, які призводять до передчасного переривання вагітності в II-III триместрах, особливу роль відіграє істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Проблема неспроможності шийки матки (ШМ) при вагітності відома з 19-го століття як причина 15–40 % пізніх мимовільних абортів і до 30 % передчас-

них пологів [1]. Причина тому, що у зв'язку з вкороченням і розм'якшенням шийки матки, розширенням внутрішнього зіву і каналу шийки матки плодове яйце позбавляється фізіологічної опори в нижньому сегменті матки. При збільшенні внутрішньоматкового тиску в міру розвитку вагітності плодове оболонки випинаються в розширений канал шийки матки, інфікуються і розриваються, після чого відбувається вигнання плодового яйця з порожнини матки [2].

Втрата біомеханічної функції сполучної тканини шийки матки супроводжується активацією колагенолізу і спостерігається при істміко-цервікальній недостатності [8]. Не виключається, що в патогенезі розвитку ІЦН провідну роль відіграє системна дисплазія сполучної тканини. В основі патогенезу диспластичних змін лежить патологія фібрилярного компонента сполучної тканини [9].

Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену і є маркером, який віддзеркалює катаболізм цього білка. Близько 20,0 % оксипроліноутримуючих пептидів, вивільнених із колагенових молекул, екскретуються з сечею, а 80,0 % – метаболізуються в печінці. У вільному вигляді знаходяться тільки 1,0 % оксипроліну. Збільшення кількості вільного та, відповідно, зниження рівня зв'язаного оксипроліну може свідчити про порушення синтезу колагену. Генетичні дефекти синтезу призводять до зменшення поперечних зв'язків у фібрилах колагену та зростання рівня легкокорозинного колагену [8].

Демографічна ситуація в Україні на даний момент є несприятливою. У зв'язку із цим перед акушерами-гінекологами й перинатологами стає завдання збереження кожної бажаної вагітності й народження здорової дитини. Висока частота невиношування вагітності свідчить про пріоритетність проблеми ретельного обстеження й проведення адекватної профілактики НВ [7]. У той же час саме своєчасна діагностика та ефективне лікування ІЦН в більшості випадків дозволяють попередити невиношування вагітності і народити доношену і здорову дитину.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі ІЦН, проблему не можна вважати повністю розв'язаною.

Усе вищевикладене стало для нас підставою для проведення даного наукового дослідження, що дозволяє розв'язати важливе наукове завдання проблеми невиношування вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводилось на базі Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 з 2013 по 2015 рік.

Під наглядом перебували 60 жінок, які були поділені на три групи спостереження. I група включала 20 здорових невагітних жінок віком від 20 до 25 років. II група складалась із 20 жінок з вагітністю 18–20 тижнів без ознак ІЦН. До III групи увійшли 20 жінок з вагітністю 18–20 тижнів із ознаками ІЦН.

Усім обстеженим вагітним проводилось визначення рівня оксипроліну в крові і сечі, як одного з маркерів колагенового обміну у жінок із істміко-цервікальною недостатністю при вагітності на тлі дисплазії сполучної тканини.

Додатковим методом оцінки стану шийки матки та цервікального каналу було трансвагінальне ультразвукове дослідження.

Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм, а саме з допомогою критерію Стьюдента (t). Різницю між порівняльними середніми величинами вважали вірогідною при $t > 3,85$ та $p < 0,001$. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті StatSoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Відбір I групи спостереження, що включала в себе 20 здорових невагітних жінок віком 20–25 років, проводився в умовах жіночої консультації при проходженні профілактичних оглядів. При вагінальному дослідженні жінок даної групи візуальних ознак істміко-цервікальної недостатності не виявлено. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні діаметр цервікального каналу рівний $(3,9 \pm 0,3)$ мм, довжина шийки матки – $(4,7 \pm 0,2)$ см (табл. 1). Тоді ж проводився забір крові на визначення показників рівня вільного та зв'язаного оксипроліну, середні показники яких відповідали наступним значенням: рівень вільного оксипроліну становив $(110,3 \pm 0,7)$ мкмоль/л, а рівень зв'язаного оксипроліну відповідав $(105,9 \pm 0,5)$ мкмоль/л (табл. 1).

До складу II групи спостереження входили жінки в терміні вагітності 18–20 тижнів без ознак істміко-цервікальної недостатності. Вони знаходились на обліку в жіночій консультації з приводу вагітності та планово відвідували її. При вагінальному огляді даних жінок ознак істміко-цервікальної недостатності не спостерігалось. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні діаметр цервікального каналу рівний $(4,7 \pm 0,2)$ мм, довжина шийки матки – $(3,8 \pm 0,1)$ см (табл. 1). При заборі крові на визначення показників вільного та зв'язаного оксипроліну отримали наступні значення: рівень вільного оксипроліну відповідав $(112,1 \pm 1,2)$ мкмоль/л, а показник зв'язаного оксипроліну був рівний $(108,2 \pm 0,6)$ мкмоль/л (табл. 1).

До III групи спостереження увійшли 20 жінок у терміні вагітності 18–20 тижнів із ознаками ІЦН. Група включала жінок із обтяженим акушерським анамнезом: у 42 % із них попередні вагітності закінчились самовільними викиднями в терміні від 12 до 22 тижнів, в 31 % жінок спостерігались передчасні пологи в анамнезі, 6 % жінки вагітні двійнями (із них в 4 % вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій – екстракорпорального запліднення), 12 % жінок, у яких істміко-цервікальну недостатність діагностовано при II-III вагітності, де народились здорові доношені діти, 9 % жінок, у яких ІЦН діагностовано при I вагітності. Перебіг теперішніх вагітностей в жінок III групи характеризувався наступними особливостями: в 22 % – дана вагітність перебігала на фоні загрози викид-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників рівня вільного, зв'язаного оксипроліну та цервікометрії у групах спостереження

Показник	I група (n=20)	Жінки в терміні вагітності 18–20 тиж.	
		II група (n=20)	III група (n=20)
Рівень вільного оксипроліну, мкмоль/л	110,3±0,7	112,1±1,2 t1=5,7 (p<0,001)	183,2±1,1 t1=252,4 (p<0,001) t2=196,4 (p<0,001)
Рівень зв'язаного оксипроліну, мкмоль/л	105,9±0,5	108,2±0,6 t1=12,2 (p<0,001)	84,5±0,6 t1=115,3 (p<0,001) t2=118,0 (p<0,001)
Довжина шийки матки, см	4,7±0,2	3,8±0,1 t1=5,3 (p<0,001)	2,3±0,2 t1=33,7 (p<0,001)
Діаметр цервікального каналу, мм	3,9±0,3	4,7±0,2 t1=10,1 (p<0,001)	7,8±0,2 t1=52,2 (p<0,001)

ня, з приводу чого жінки знаходились на стаціонарному лікуванні гінекологічного відділення до повної відсутності ознак загрози переривання вагітності, в 7 % жінок – вагітність перебігала на фоні викидня, що розпочався в терміні вагітності до 11-ти тижнів, а в 71 % жінок – в яких діагностована ІЦН на фоні неускладненого перебігу вагітності. У вагітних даної групи при гінекологічному обстеженні клінічно діагностовано ІЦН. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні діаметр цервікального каналу рівний (7,8±0,2) мм, довжина шийки матки – (2,3±0,2) см (табл. 1). Рівень вільного оксипроліну – (183,2±1,1) мкмоль/л, рівень зв'язаного оксипроліну – (84,5±0,6) мкмоль/л (табл. 1).

Отже, беручи до уваги отримані вище біохімічні показники колагенового обміну у жінок, а саме рівня оксипроліну в крові, можемо зробити такі висновки: в контрольній групі (табл. 1) у здорових невагітних жінок репродуктивного віку та жінок у терміні вагітності 18–20 тижнів без ознак ІЦН рівень вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну в плазмі крові знаходився близько одного рівня, відповідно, (110,3±0,7) мкмоль/л і (112,1±1,2) мкмоль/л, різниця 1,6 % (p>0,05) та (105,9±0,5) мкмоль/л і (108,2±0,6) мкмоль/л, різниця 2,1 % (p>0,05).

У жінок у терміні вагітності 18–20 тижнів із ознаками ІЦН рівень вільного оксипроліну відповідав

(183,2±1,1) мкмоль/л, що вище на 66,1 % (p<0,001) порівняно з I групою спостереження, та на 64,5 % (p<0,001) вище відповідно порівняно з II групою спостереження. Пептиднозв'язаний оксипролін у III групі спостереження був знижений до (84,5±0,6) мкмоль/л, що відповідно нижче на 20,1 % (p<0,001) порівняно з I групою, та на 22,2 % (p<0,001) порівняно з II групою спостереження.

Таким чином, у жінок з ІЦН спостерігається виражений колагеноліз з прогресуючою втратою основної речовини, тобто має місце підвищений розпад колагенових білків.

Жінкам із ознаками ІЦН проводилась хірургічна корекція шляхом накладання циркулярного шва на шийку матки. Термін проведення операції визначався індивідуально залежно від часу виникнення клінічних проявів ІЦН. Вагітним здійснювалось накладання циркулярного шва на шийку матки, що в кінцевому результаті призвело до 100 % пролонгування вагітності до терміну 37 тижнів.

Як комплексний підхід до лікування ІЦН на фоні дисплазії сполучної тканини, в групі № III нами застосований препарат декспантенолу «Депантол» в дозі 1 вагінальна свічка 2 рази на добу протягом 14-ти днів. При застосуванні препарату «Депантол» не спостерігалось побічних негативних впливів. Оцінено його клінічну ефективність (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників рівня вільного, зв'язаного оксипроліну та цервікометрії у III групі спостереження після застосування препарату «Депантолу»

Показник	III група	
	до застосування Депантолу (n=20)	після застосування Депантолу (n=20)
Рівень вільного оксипроліну, мкмоль/л	183,2±1,1	167,1±1,2 t1=22,14 (p<0,001)
Рівень зв'язаного оксипроліну, мкмоль/л	84,5±0,6	94,2±4,1 t1=26,8 (p<0,001)
Довжина шийки матки, см	2,3±0,2	3,1±0,4 t1=6,2 (p<0,001)
Діаметр цервікального каналу, мм	7,8±0,2	4,1±0,3 t1=9,5 (p<0,001)

Отже, аналізуючи вищеописані показники результату лікування ІЦН Депантолом у тих же жінок III групи, вже в терміні вагітності 28–30 тижнів рівень вільного оксипроліну відповідав (167,1±1,2) мкмоль/л, що знизився на 14,6 % (p<0,001), та, відповідно, рівень зв'язаного оксипроліну дорівнював (94,2±4,1) мкмоль/л, що підвищився на 8,7 % (p<0,001) порівняно з показниками до застосування Депантолу. Отримані результати показали сприятливий вплив Депантолу на сполучнотканинний обмін, тобто спостерігається відновлення структури колагенового білка.

ВИСНОВОК. Істміко-цервікальна недостатність супроводжується порушенням фібрилярного компонента сполучнотканинних волокон та деградацією основної речовини в структурі шийки матки. Визначення біохімічного показника колагенового обміну,

а саме рівня оксипроліну в крові жінок, є діагностичним критерієм розвитку ІЦН, на фоні синдрому сполучнотканинної дисплазії.

Як результат комплексного лікування ІЦН у вагітних жінок (з хірургічною корекцією та використанніям препарату «Депантолу») спостерігається зниження рівня вільного оксипроліну і, відповідно, підвищення рівня зв'язаного, що свідчить про покращення синтезу колагену, та, як результат, збільшення довжини шийки матки при трансвагінальному ехографічному дослідженні. Таким чином, використання препарату «Депантолу» у комплексному лікуванні ІЦН дозволяє покращити клінічний ефект і має добру переносимість.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – оцінити віддалені результати застосованої терапії на перебіг II і III триместрів вагітності та пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шехтер А. Б. Фибробласт-фиброкласт: ультраструктурные механизмы резорбции коллагеновых волокон при инволюции соединительной ткани / А. Б. Шехтер, З. П. Милованова // Архив патологии. – 1975. – № 2. – С. 13–19.
2. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.
3. Кузнецова Т. П. Модификация определения содержания оксипролина в сыворотке крови / Т. П. Кузнецова, Л. Я. Прошина, М. Н. Приваленко // Лабораторное дело. – 1982. – № 8. – С. 8–11.
4. Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 1–10.
5. Перинатологія та педіатрія : наук.-практ. журн. / голов. ред. О. М. Лук'янова. – К., 1998.
6. С. І. Жук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – С. 46.
7. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології : наук.-практ. журн. / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2008.
8. Краснопольский К. Д. Метод. рекомендации по выявлению наследственных дефектов обмена / К. Д. Краснопольский, Г. Л. Цукерман. – М., 1985. – 30 с.
9. Martelli H. Congenital soft tissue displasias: a morphological and biochemical study / H. Martelli, S. Richard, M. Moezar // *Pediatr. Pathol.* – 1994. – No. 5. – P. 873–894.

Отримано 10.04.15