

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**КОЛЕСНИК НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 618.146-008.64-021-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Камінський В'ячеслав Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології.

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Туманова Лариса Євгеніївна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач наукового відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві;

доктор медичних наук, професор **Лакатош Володимир Павлович**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1.

Захист дисертації відбудеться « 31 » жовтня 2017 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 11 » вересня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на істотні досягнення в функціональній діагностиці та фармакології, проблема передчасних пологів (ПП) та пов'язаної із ними недоношеністю є вкрай актуальною сьогодні. Рівень неонатальної смертності при ПП залежить від гестаційного віку, коливаючись від 97 % в 22 тижні до 15 % в 30–31 тиждень (Лакатош В. П., 2016). Однією із провідних причин ПП є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), частота якої в популяції складає близько 15 % (Баскаков П. Н., 2013), проте серед пацієнток із передчасною втратою вагітності сягає 45–50 %. Передчасна індукція пологової діяльності має наслідком не лише народження морфологічно та функціонально незрілого новонародженого, але і супутнє його інфікування, особливо якщо причиною пологів є ІЦН, що призводить до запалення нижнього полюсу плідного яйця та передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) (Жабченко І. А., 2011).

Питання патогенезу та можливого прогнозування ІЦН остаточно не з'ясовані. Наразі ІЦН розглядають з позицій порушення співвідношення м'язевого та сполучнотканинного компонентів шийки матки та зміна реакції цих структурних елементів на нейрогуморальні подразники (Шаблій Т. П., 2014, Олешко В. Ф., 2016). Важливу роль відіграє біоценоз піхви в якості локального регулятора імунних реакцій (Туманова Л. Е., 2014).

2012 року R. Romero et al. опублікували дані сенсаційного дослідження, присвяченого можливостям попередження ПП у вагітних, що мають вкорочення шийки матки на тлі відсутності передчасної пологової діяльності. За даними цього дослідження, щоденний прийом вагінальних форм натурального прогестерону дозволяє ефективно попередити ПП. Проте у разі госпіталізації вагітної з скоротливою активністю матки, значних структурних змін шийки матки, лише призначення натурального прогестерону не є достатнім заходом. Тому все більшої популярності набувають різні форми акушерського розвантажуючого песарію для лікування ІЦН (Abdel Alleem H. et al., 2013).

В рамках розвитку ІЦН важливого значення набуває локальна гіперпродукція прозапальних інтерлейкінів (ІЛ), а саме – ІЛ-8 (Liong S. et al., 2013). Залежні від запальних цитокінів ферменти, що руйнують нормальну структуру колагену, є тим чинником, що зменшує ефективність сучасних методів лікування ІЦН (Камініський В. В., 2015). Важливу роль в активації синтезу цитокінів належить універсальному фізіологічному процесу – перекисному окисленню ліпідів (Лоскутова Т. О., 2013). Саме від урахування цих патофізіологічних особливостей шийки матки та піхвового біоценозу залежить ефективність лікування ІЦН.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика «Дослідження факторів безпліддя та перинатальних ускладнень у хворих з порушеннями репродуктивної функції з метою удосконалення та розробки (оптимізації) стандартів діагностики і лікування зазначених патологій» (№ держреєстрації теми 0105U003861).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – підвищення ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності на основі встановлення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження удосконаленої лікувальної методики.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити особливості соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю.
2. Вивчити цитокіновий баланс різних середовищ – сироватки та цервікального слизу у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю та порівняти його з показниками здорових вагітних.
3. Дослідити носійство антифосфоліпідних антитіл у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю залежно від концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі.
4. Дослідити показники активності перекисного окислення ліпідів у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю залежно від цервікальної концентрації прозапальних цитокінів.
5. Вивчити динаміку концентрації інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю в залежності від способу лікування.
6. Вивчити динаміку показників перекисного окислення ліпідів в процесі лікування І істміко-цервікальної недостатності залежно від цервікальної концентрації прозапальних цитокінів, а також вплив на неї запропонованого комплексу.
7. Оцінити клінічну ефективність запропонованої патогенетично обґрунтованої схеми лікування істміко-цервікальної недостатності з підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі.
8. Дослідити вплив запропонованої схеми лікування на стан недоношеного новонародженого та перебіг неонатального періоду.

**Об'єкт дослідження** – істміко-цервікальна недостатність.

**Предмет дослідження** – сироваткові та цервікальні концентрації прозапальних цитокінів, показники перекисного окислення ліпідів, носійство антифосфоліпідних антитіл, частота передчасних пологів та передчасного розриву плодових оболонок, септичних ускладнень пологів та післяпологового періоду, перебіг неонатального періоду.

**Методи дослідження:** клінічні, імунологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі клініко-статистичного аналізу показано особливості соматичного стану та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок, вагітність яких ускладнилась ІЦН в залежності від цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8. Доведено, що ІЦН на тлі нормального вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизі більш часто є асоційованою з носійством антифосфоліпідних антитіл, а з високим вмістом ІЛ-8 – з запальними процесами в піхві та порушенням біоценозу. Вперше досліджено відмінності в показниках ПОЛ у вагітних із ІЦН в залежності від цервікальної концентрації ІЛ-8, динаміку цих показників під час лікування.

З нових позицій поглиблено вивчено патогенез передчасного розриву плодових оболонок у вагітних із ІЦН та високим вмістом ІЛ-8 в цервікальному

слизі. На підставі отриманих даних аргументовано доцільність визначення вмісту прозапальних цитокінів у цервікальному слизі при виборі тактики лікування пацієнток із ІЦН. На підставі вивчення динаміки показників ПОЛ, а також клінічних даних, аргументовано включення до лікування таких пацієнток інгібітору циклооксигенази індометацину.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі удосконалено алгоритм ведення вагітних із ІЦН. Обґрунтовано доцільність оцінки цервікального вмісту ІЛ-8 для визначення патогенетичного варіанту ІЦН. Патогенетично доведено доцільність включення до терапії таких пацієнток препарату – інгібітору циклооксигенази.

Доведено, що визначення продуктів ПОЛ та їх кореляція з вмістом цитокінів прозапальної дії має важливе прогностичне значення у виникненні ризику ПРПО та септичних ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи Перинатального центру та Центру репродуктивної медицини м. Києва, Київського обласного центру охорони здоров'я матері та дитини, Івано-Франківського обласного перинатального центру, Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина», жіночих консультацій № 1 і № 2 Голосіївського та № 1 Солом'янського районів м. Києва. Основні результати дослідження використовують також у методичній роботі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено його дизайн, проведено широкий аналіз присвяченої цій проблемі літератури, написано її огляд. Клініко-статистичний аналіз медичної документації проведено автором особисто. Матеріал для лабораторних досліджень також було набрано здобувачем самостійно, автор брав участь у безпосередньому виконанні імуно-ферментного аналізу. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів. Особисто пошукачем написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії ім. П. Л. Шупика, (2015, 2016, 2017); на науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Анестезіологічне забезпечення та невідкладні стани в акушерстві та гінекології» (Київ, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 наукових робіт у фахових журналах та збірниках, з яких 2 – у виданнях, що індексуються міжнародними науково-метричними базами даних.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 154 сторінках друкованого тексту. Список використаних джерел включає 59 посилань кирилицею і 75 – латиницею, обсягом 15 сторінок. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 1 рисунком.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 115 вагітних, які спостерігались у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2014–2016 років з причини ПЦН в гестаційні терміни 28–29 тижнів. Вагітних із ПЦН було розподілено на 2 групи залежно від концентрації ІЛ-8 в цервікальному слизі при госпіталізації.

До I групи внесено 68 вагітних з встановленим діагнозом ПЦН, у яких шляхом імуноферментного аналізу в цервікальному слизі визначено вміст ІЛ-8 більше 50 пг/мл.

В залежності від отриманого лікування пацієток I групи було розділено на 2 підгрупи:

– підгрупа IA – 33 вагітні, що отримували стандартний обсяг токолітичної терапії – гексопреналін по 10 мкг в 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію доведено крапельно протягом 2 діб; препарат натурального прогестерону в лікувальній дозі вагінально двічі на добу; введення акушерського пессарію, сертифікованого за європейськими нормами типу Арабін з індивідуальним підбором розміру.

– підгрупа IB – 35 вагітних, що крім стандартного обсягу терапії, отримували ректально препарат індометацин в дозі 0,05 г один раз на добу протягом 10 днів.

II групу створено з 47 пацієток з ПЦН в терміни 28–29 тижнів, в цервікальному слизі яких методом імуноферментного аналізу виявлено вміст ІЛ-8 менший 50 пг/мл.

Контрольну III групу утворили 34 вагітні з неускладненим перебігом вагітності в терміни 28–29 тижнів, що перебували на обліку в жіночих консультаціях Голосіївського району.

Проведено статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій пологів (форма 096/0) та карт розвитку новонароджених (форма 097/0) вагітних всіх груп. У ході дослідження проводились клініко-лабораторні методи обстеження в динаміці, за загальноприйнятими методиками. Рівень інтерлейкінів (ІЛ) в сироватці крові та цервікальному слизі визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи систему реактивів виробництва Aviscera Bioscience, USA. В процесі лікування вивчали динаміку концентрації ІЛ в цервікальному слизі щотижня.

У всіх включених до дослідження пацієток проведено мікроскопію виділень з піхви. Матеріал для дослідження набирали при госпіталізації вагітної, дослідження проводили після забарвлення за Граммом, оцінюючи кількість лейкоцитів, тип мікрофлори, наявність специфічних мікроорганізмів – *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Визначення антитіл G та M класу проводили прямим твердофазним імуноферментним методом (ELISA) за методикою Huges G. R., Harris E. N., Guaravis A. E. (1986) тест-системи Orgentec (Germany). Позитивними вважали значення для імуноглобулінів класу G до кардіоліпіну та фосфатидилсерину – вищі

10 GPL, для імуноглобулінів класу G до фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну та фосфатидної кислоти – вище 15 GPL, імуноглобулінів класу M до всіх фосфоліпідів – вище 15 MPL, сумнівними – результати вище 9 GPL для всіх імуноглобулінів класу G та вище 9 MPL – для всіх антитіл класу M. Для антитіл проти  $\beta$ 2-глікопротеїну, позитивними вважали результати понад 10 U/ml.

Активність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією в сироватці первинного їх продукту – дієнових кон'югат (ДК) та вторинного – малонового альдегіду (МА), а також основних ферментів антиоксидантного захисту – каталази та супероксиддисмутази (СОД) спектрофотометричним методом.

Функціональний показник вільнорадикального окислення характеризує співвідношення основного ферментного антиоксидантного фактора з показником патогенної дії вільних радикалів, у тому числі й неінактивованих СОД, а найменше його значення відображає найбільший патогенний вплив вільних радикалів (Квашніна Л. В., 2016).

Ефективність запропонованого лікування оцінювали за лабораторними критеріями (динаміка показників ПОЛ та цервікальної концентрації ІЛ-8), а також клінічними – термін пологів, ускладнення пологів та післяпологового періоду, стан новонародженого

Для оцінки перинатальних наслідків запропонованого лікування проаналізовано тяжкість та тривалість дихальних розладів (необхідність та тривалість вентиляційної підтримки), частоту констатованої вродженої пневмонії, внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) та некротичного ентероколіту (НЕК).

Отримані результати статистично оброблено з використанням стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу (Statistic 6.0 for Windows, Statgraphics v. 7.0). Для порівняння абсолютних величин та середніх даних по групах, вірогідності розсіювання даних з врахуванням обмеженої вибірки, отримані результати піддані варіаційному аналізу. Крім того, для підтвердження кількісних відмінностей між групами щодо розподілу вагітних або новонароджених за тою чи іншою ознакою застосовано критерій Колмогорова-Смирнова. Статистичну оцінку наявності тренда в динамічному ряду зміни показників ПОЛ в динаміці пролонгування вагітності залежно від застосованої схеми лікування здійснювали за допомогою критерію Фостера–Стюарта.

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

В I групі, де ІЦН поєднувалась із підвищеним цервікальним вмістом прозапального ІЛ-8, понад половина учасниць була молодшою за 25 років (58,0 %). Крім того, цю групу відрізняла також висока частка пацієток, молодших 18 років. Натомість в групі II, де структурні зміни шийки матки відбулись на тлі нормального вмісту ІЛ-8, лише 23,4 % пацієток були молодшими 25 років, в групі здорових вагітних – 24,7 %. Звертає на себе увагу домінування в II групі пацієток віком понад 35 років – 46,8 %. Структурний віковий розподіл підтвердився і при підрахунку середнього віку вагітних – в I групі –  $24,5 \pm 0,4$  роки, в II та III –

37,8±0,74 роки та 32,7±0,32 відповідно (відмінності між групами є статистично вірогідними). ЩН з підвищеним вмістом прозапальних цитокінів переважно спостерігається у молодих вагітних, що, враховуючи особливості сексуальної поведінки, мають високий ризик специфічних та неспецифічних запальних захворювань статевого тракту. Пацієнткам з ЩН на тлі запальних змін цервікального слизу більш властива була висока частота захворювань, що передаються статевим шляхом – 57,4 % проти 10,6 % в групі ІІ. Схильність до порушення біоценозу статевих шляхів відображено також в аналізі застосовуваних вагітними в минулому методів контрацепції – значна частина учасниць першої групи в якості основного способу запобігання вагітності надавали перевагу препаратам із локальною сперміцидною активністю (22,0 %) та комбінованим оральним контрацептивам (20,6 %). Ці методи є найбільш несприятливими з точки зору біоценозу піхви – перший внаслідок потужної бактерицидної дії на нормальну мікрофлору, інший – через інтенсивне естрогенне навантаження на епітелій піхви, що створює сприятливі умови до порушення біоценозу.

Натомість пацієнтки ІІ групи частіше мали репродуктивні втрати в анамнезі – 36,1 % проти 7,3 % в І групі. Переривання вагітності в ІІ групі могло відбуватись за типом мимовільного викидню (47,1 %) або за типом викидню, що не відбувся (52,9 %). 29,8 % вагітних ІІ групи вказували на непліддя в анамнезі, 21,3 % – на невдалі спроби застосування допоміжних репродуктивних технологій у минулому. Такі дані поєднувались з більш високою частотою субклінічних проявів тромбофілічних станів – гіперплазією щитовидної залози без порушення її функції – 12,7 %, пролапсом мітрального клапану – 10,6 %, мігренню – 19,1 %, в І та ІІІ групах частота таких станів не перевищувала 3-6 %. Високу частоту проявів тромбофлії було виявлено і при аналізі перебігу даної вагітності – 31,9 % пацієнток ІІ групи вказували на вагінальну кровотечу до 12 тижнів, в решті груп частота такого ускладнення не перевищувала 7,4 %. Анамнез пацієнток ІІ групи спонукав до більш ретельного обстеження їх з точки зору найбільш поширеного тромбофілічного стану, а саме виявлення у них циркуляції антитіл до фосфоліпідів.

Пацієнтки ІІ групи в 56 % випадків були носіями одного або більше субтипів антифосфоліпідних антитіл, найбільш поширеним фактором були Іg класу G до фосфотидилхоліну, які було виявлено у 21,3 % пацієнток цієї групи. Частота виявлення одного або більше субтипів антитіл до фосфоліпідів в І групі склала 17,6 %, в ІІІ групі – 14,7 %. Якщо розглянути частоту виявлення антифосфоліпідних антитіл у вагітних із істміко-цервікальною недостатністю в цілому, без урахування груп, то вона становитиме 37,4 %, тобто не доводить етіологічної ролі тромбофілії в патогенезі цього ускладнення. І лише виділення вагітних із істміко-цервікальною недостатністю, що не супроводжувалась запальними змінами цервікального слизу, дозволяє обґрунтовано використовувати циркуляцію антитіл до фосфоліпідів в якості прогностичного та етіологічного чинника, а їх виявлення – в рамках пакету необхідного обстеження та обговорювати доцільність патогенетичного лікування тромбофілії в комплексній терапії таких вагітних.



Аналіз бактеріоскопії піхвового вмісту вагітних із ІЦН підтверджує відому інформацію про локальну імуносупресію, наслідком якої стає порушення співвідношення мікроорганізмів в піхві, як при фізіологічному, так і ускладненому перебігу вагітності. Важливою відмінністю між групами, що її виявлено в процесі дослідження, є порушення співвідношенні кокової та паличкової флори. Домінування кокової мікрофлори було виявлено лише в I групі обстежених (83,3 %), в решті груп, у тому числі – групі контролю, було виявлене притаманне здоровим жінками переважання паличкової мікрофлори. При аналізі даного розподілу мова не йшла про патогенність мікрофлори, ця інформація є свідченням порушення біоценозу піхви, нормальних трофічних властивостей вагінального епітелію, розладів локальної та системної, гормональної та цитокінової регуляції. Всі ці чинники, що можуть відігравати роль в патогенезі передчасної пологової діяльності, є більш притаманними вагітним, у яких ІЦН поєднувалась із підвищеною концентрацією ІЛ-8 в цервікальному слизі. Водночас, вагітні із ІЦН та нормальним вмістом цього чинника, в більшості своїй не мали таких змін піхвового біоценозу.

Лабораторні прояви бактеріального вагінозу виявлено з однаковою частотою в усіх групах (17,6 % – в I, 19,1 % – в II, 17,4 % – в III), тобто у вагітних із ІЦН різного патогенетичного походження домінування анаеробних мікроорганізмів без ознак запалення має місце не частіше, ніж у здорових вагітних. Це дає підстави стверджувати, що бактеріальний вагіноз не варто використовувати в якості прогностичного та патогенетичного чинника ІЦН.

Лейкоцитоз піхвових виділень, як лабораторний симптом запалення, виявлено у частини вагітних в кожній групі. Проте в групах, де перебіг вагітності ускладнився ІЦН з підвищеним вмістом ІЛ-8 в цервікальному слизі, частота виявлення лейкоцитозу вагінальних виділень була значно вищою, ніж серед здорових вагітних (66,2 та 26,4 % відповідно), а в групі пацієток з ІЦН на тлі нормальної концентрації ІЛ-8 лише третина вагітних мала таку лабораторну ознаку. Запальний процес у піхві, з властивою йому високою активністю прозапальних цитокінів, що активують, крім іншого, протеолітичні ферменти, є визнаним патогенетичним чинником ІЦН.

Підвищення цервікальної концентрації ІЛ-8 у пацієток I групи супроводжувалось зростанням локального вмісту інших прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та ІЛ-6. В дослідженні виявлено значне підвищення середнього вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6 в сироватці у пацієток I групи, що не було властивим вагітним II та III груп. При аналізі розподілу вагітних за концентрацією вказаних цитокінів в сироватці встановлено, що абсолютна більшість пацієток II та III груп (73,5 % та 63,8 % відповідно) мали знижений вміст чинників прозапальної дії. Для пацієток III групи це є свідченням фізіологічної імуносупресії. У пацієток II групи знижений вміст прозапальних цитокінів в сироватці дозволяє стверджувати, що системна запальна реакція не відіграє провідної ролі в розвитку істміко-цервікальної недостатності у цих вагітних. Натомість циркуляція антифосфоліпідних антитіл у них поєднувалась з зниженням вмісту протизапальних цитокінів, які мають протективну стосовно вагітності роль, особливо важливу для збереження структури шийки матки (табл. 1).

## Розподіл вагітних за концентрацією цитокінів в сироватці

Вміст ІЛ	Група I (n=68)		Група II (n=47)		Група III (n=34)	
	Абс.	% <sup>§α</sup>	Абс.	% <sup>§</sup>	Абс.	%
<b>ІЛ -1</b>						
Знижений	14	20,6 <sup>*β</sup>	30	63,8	25	73,5
Нормальний	15	22,1	12	25,5	5	14,7
Підвищений	39	57,3 <sup>*β</sup>	5	10,6	4	11,8
<b>ІЛ-6</b>						
Знижений	13	19,1 <sup>*β</sup>	26	55,3	22	64,7
Нормальний	14	20,6	17	36,2	9	26,4
Підвищений	41	60,3 <sup>*β</sup>	4	8,5	3	8,9
<b>ІЛ -4</b>						
Знижений	9	13,2 <sup>β</sup>	17	36,2 <sup>*</sup>	4	11,8
Нормальний	15	22,1	13	27,7	5	14,7
Підвищений	44	64,7 <sup>β</sup>	7	14,9 <sup>*</sup>	25	73,5
<b>ІЛ-10</b>						
Знижений	11	16,2 <sup>β</sup>	23	48,9 <sup>*</sup>	4	11,8
Нормальний	12	17,6 <sup>β</sup>	19	40,4 <sup>*</sup>	7	20,6
Підвищений	35	51,5 <sup>β</sup>	5	10,6 <sup>*</sup>	23	67,6

Примітки:

\* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні із групою III;

§ –  $\lambda_{\text{емпір}}$  більше за  $\lambda_{\text{крит.}}$  при порівнянні із групою III;

β –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з групою II;

α –  $\lambda_{\text{емпір}}$  більше за  $\lambda_{\text{крит.}}$  при порівнянні із групою II.

Істотне зростання вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизові не супроводжується збільшенням його системної концентрації. Власне з цієї причини цервікальний вміст цього цитокіну обрано як критерій поділу вагітних з ІЦН на групи (табл. 2).

## Концентрація ІЛ-8 у обстежених вагітних

Середовище	Група I (n=68)	Група II (n=47)	Група III (n=34)
Сироватка, пг\мл	42,81±1,17	36,17±2,39	42,78±9,84
Цервікальний слиз, пг\мл	497,45±56,34 <sup>*β</sup>	23,56±9,9	78,8±11,62

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  при порівнянні із групою III;

β –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з групою II.

Всім вагітним, включеним до дослідження, на момент госпіталізації була властива підвищена концентрація первинного продукту перекисного окислення

ліпідів – дієнових кон'югат (ДК). Таке явище у пацієнок III групи можна пояснити власне вагітністю, що супроводжується прискоренням всіх метаболічних процесів, у тому числі – руйнуванням ліпідів клітинної стінки та утворенням нових мембран. Проте чітко зазначено більш виражене збільшення концентрації продукту у вагітних I групи, що пов'язано з активацією запальних реакцій. Різниця між показником II та III груп не мала статистичної вірогідності. На час встановлення діагнозу відмінностей між групами за концентрацією МА не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

### Концентрація продуктів ПОЛ у обстежених пацієнок при госпіталізації

Продукт ПОЛ	Група I (n=68)	Група II (n=47)	Група III (n=34)
ДК, нмоль/г білка	26,5±0,49 <sup>*β</sup>	18,8±0,76	9,7±0,45
МА, нмоль/г білка	5,6±0,21	3,9±0,67	3,9±0,26
Каталаза, нмоль/г білка	16,9±0,51 <sup>*β</sup>	8,8±0,76	9,7±0,45
СОД, нмоль/г білка	13,6±0,64 <sup>*β</sup>	4,9±0,67	4,9±0,26
ФП ПОЛ	2,4±0,25	1,25±0,24	1,25±0,34

Примітки:

\* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні із групою III;

β –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з групою II.

Підвищену активність процесів ПОЛ в групі ІЦН на тлі підвищеного вмісту прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі було поєднано з незначним зростанням вмісту ферментів антиоксидантної системи (АОС), така реактивність свідчить про спробу адаптації організму.

Враховуючи виявлені запальні зміни в цервікальному слизі вагітних першої групи, початкові прояви напруження процесів ПОЛ, обмеження лікування у таких вагітних лише акушерським песарієм та вагінальним прогестероном може призвести до поглиблення запальних змін (незважаючи на доведений протизапальний вплив натурального прогестерону). Активація запального каскаду призводить до посиленого утворення колагеназ різних класів, простагландинів, прозапальних цитокінів, результатом чого може стати передчасний розрив плодових оболонок або активація пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура.

Саме з таких міркувань до комплексного лікування вагітних з ІЦН та підвищеним вмістом ІЛ-8 в цервікальному слизі було виключено препарат протизапальної дії індометацин з ректальною формою введення в дозі 0,05 г один раз на добу. Ефективність такого призначення було оцінено в першу чергу на лабораторному рівні.

Вірогідних відмінностей між підгрупами А та В I групи та II групою за лейкоцитозом крові в процесі лікування не виявлено. Це можна пояснити тим, що підвищення вмісту лейкоцитів в одиниці об'єму крові є досить пізнім свідченням вже реалізованої, генералізованої запальної реакції. Виявлена в підгрупі ІА тенденція до зростання цього показника не має статистичної вірогідності, що вкотре засвідчує низьку чутливість його в якості прогнозування та перебігу запальної реакції.

Як вже було зазначено вище, пацієнтки із ПЦН мали прояви підвищеної активності ПОЛ, а саме зростання концентрації первинних його продуктів, особливо це стосується тих вагітних, у яких ПЦН було констатовано на тлі підвищеної концентрації ІЛ-8 в цервікальному слизі. В процесі пролонгування вагітності було встановлено, що саме цій групі вагітних властиве прогресивне зростання вмісту ДК в сироватці протягом 8 тижнів спостереження.

Вагітні, у яких ПЦН не супроводжувалась зростанням активності прозапальної ланки імунітету, хоча на етапі констатації діагнозу і мали підвищення концентрації ДК в сироватці, в процесі лікування не продемонстрували тенденції до зростання цього показника.

Звертає на себе увагу динамка ДК у вагітних І групи (ПЦН на тлі високого вмісту ІЛ-8), які крім класичної токолітичної терапії та акушерського песарію, протягом 10 днів отримували індометацин ректально. Вже розпочинаючи з четвертої доби лікування, у таких пацієнток виявлено вірогідне зменшення цього показника, хоча він і залишається вищим, ніж в ІІ групі. До кінця 8-тижневого періоду спостереження, цей показник не мав суттєвого зростання.

Розпочинаючи з другого тижня спостереження, в підгрупі, де лікування ПЦН було обмежено лише традиційною терапією, спостерігаємо прогресивне зростання концентрації вторинних продуктів ПОЛ. Накопичення вторинних продуктів ПОЛ є свідченням надмірної, нефізіологічної активації оксидативних процесів. Останній чинник не може не чинити негативного впливу на імунну реактивність організму, поглиблюючи запальну реакцію, яка, власне, і стала причиною ПЦН.

Такої закономірності не виявлено в групі, де ПЦН виникала на тлі тромбофілічних станів, нормальних концентрацій прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі. Концентрація МА у цих жінок протягом всього часу спостереження залишалась стабільною, незначно перевищуючи фізіологічну норму для невагітних. Поступове зростання показника в цій групі не мало статистичної вірогідності, а тенденцію до нього можна пояснити наближенням пологів та властивою цьому процесу активацією ПОЛ.

В рамках вивчення ефективності запропонованого патогенетичного лікування, в підгрупі ІВ виявлено нормалізацію показників ПОЛ, а саме – збереження значно нижчих їх концентрацій, ніж в підгрупі ІА, протягом 8 тижнів спостереження. Це дозволяє відзначити лабораторну ефективність запропонованого лікування з урахуванням патогенетичного механізму ПЦН. Зменшення накопичення вторинних продуктів ПОЛ є сприятливою прогностичною ознакою щодо розвитку септичних ускладнень, а також прогресування запальної реакції як провідного механізму змін шийки матки в першій групі пацієнток.

Звертає на себе увагу динаміка концентрації ферментів АОС залежно від патогенетичного варіанту ПЦН. У пацієнток з ПЦН та низьким вмістом прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі тенденція до зростання обох досліджених показників не має статистичної вірогідності. Для більш детальної оцінки активності ПОЛ застосовано ФП ПОЛ – співвідношення СОД та МА (рис. 1). У пацієнток ІІ групи показник майже не змінюється протягом 8 тижнів спостереження.

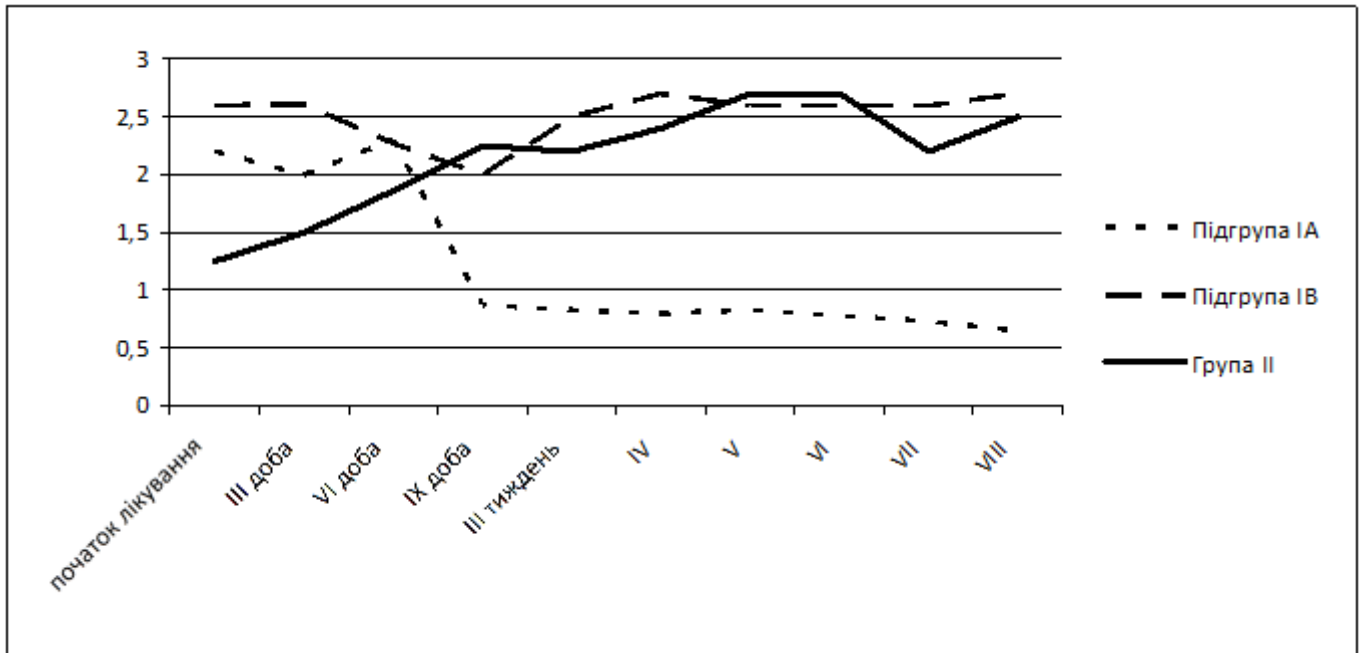


Рис. 1. Динаміка функціонального показника ПОЛ

У пацієнок підгрупи IA в процесі спостереження відбувається поступове збільшення концентрації як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Паралельно зростає і концентрація ферментів АОС, проте цей процес є більш повільним. ФП ПОЛ – інтегральний показник балансу оксидантів та антиоксидантів у цих пацієнок спочатку має тенденцію до зростання – від 2,1 початку лікування до 2,3 на шосту добу. А вже з другого тижня показник зазнає стрімкого зниження від 0,88 до 0,65 на восьмому тижні спостереження. Це свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту, що посилює активність системної запальної реакції – провідного патогенетичного механізму змін шийки матки у цієї групи пацієнок. В подальшому це отримало підтвердження на клінічному рівні.

Пацієнтки, яким при встановленні діагнозу ІЦН та ви визначенні запального її механізму, було призначено препарат протизапальної дії, не мали такого значного зростання концентрації ферментів АОС – навіть наприкінці восьмого тижня спостереження за вивченими ферментами вони не відрізнялись від пацієнок другої групи. Так само стабільним лишався ФП ПОЛ – тобто зростання активності вторинних продуктів ПОЛ супроводжувалось адекватним підвищенням активності антиоксидантних ферментів. Це свідчить на користь того, що патогенетично обґрунтоване розширення лікування дозволяє на лабораторному рівні зменшити інтенсивність запальної реакції.

Таким чином, на рівні показників ПОЛ включення індометацину до комплексного лікування вагітних із ІЦН та підвищеною запальною реакцією чинить позитивний вплив. Для підтвердження цього ефекту щотижня було вичено концентрацію ІЛ-8 в цервікальному слизі (табл. 4).

У жінок групи II, де ІЦН не поєднувалась з підвищеним вмістом ІЛ-8 в цервікальному слизі, навіть на тлі підтримуючого чинника запального процесу в піхві – акушерського песарію – вміст прозапального цитокіну в цервікальному слизі не зазнавав статистично значимого зростання.

## Динаміка цервікальної концентрації ІЛ-8 у пацієток з ІЦН

Доба/тиждень	Підгрупа ІА <sup>μ</sup>	Підгрупа ІВ <sup>μ</sup>	Група ІІ
ІІ тиждень	496,5±34,67 <sup>£</sup>	434,9±73,45 <sup>£</sup>	26,9±1,65
ІІІ тиждень	519,7±97,78 <sup>£§</sup>	194,5±33,98 <sup>£</sup>	38,7±2,09
ІV тиждень	531,8±89,67 <sup>£§</sup>	98,7±24,78 <sup>£</sup>	29,2±2,33
V тиждень	587,7±87,76 <sup>£§</sup>	83,6±11,19	49,1±2,09
VI тиждень	617,8±93,18 <sup>£§</sup>	62,7±13,67	38,5±2,19
VII тиждень	878,8±98,24 <sup>£§</sup>	53,4±12,45	39,0±2,78
VIII тиждень	946,7±89,76 <sup>£§</sup>	63,7±11,78	43,9±2,34

Примітки:

μ – тренд динаміки є статистично вірогідним;

£ –  $p < 0,05$  при порівнянні із групою ІІ;

§ –  $p < 0,05$  при порівнянні підгрупи ІА та підгрупи ІВ.

Натомість у пацієток підгрупи ІА, незважаючи на призначений препарат натурального прогестерону, вміст прозапального ІЛ-8 зростає вже з перших днів лікування. Методом рангової кореляції Спірмана обчислено взаємний зв'язок між ФП ПОЛ та цервікальною концентрацією ІЛ-8. Високе значення цього коефіцієнту для підгрупи ІА – 0,78 – свідчить про тісний зв'язок між розладами регуляції оксидативного стресу та наростанням концентрації ІЛ-8. Такий результат підтверджує запропоноване вище передбачення, що в підгрупі ІА на тлі класичної токолітичної терапії з застосуванням акушерського песарію та вагінальних форм натурального прогестерону спостерігається наростання системної запальної реакції, яка стимулює подальше вкорочення та розкриття шийки матки, а також скоротливу активність матки. Такі процеси знижують ефективність лікування ІЦН. В підгрупі ІВ, жінки якої додатково отримували інгібітор ЦОГ, не мали подібних лабораторних проявів, проте для підтвердження цього необхідно було отримати дані про ефективність лікування на клінічному рівні.

Оскільки провідною метою лікування ІЦН є запобігання передчасних пологів, то першим критерієм ефективності лікування був термін, в який відбулись пологи у пацієток. Результати аналізу цієї ефективності надано в таблиці 5.

Таблиця 5

## Термін, в який відбулись пологи у обстежених вагітних

Гестаційний термін, тижні	Підгрупа І А (n=33) <sup>§</sup>		Підгрупа І В (n=35) <sup>§</sup>		Група ІІ (n=47)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
28–30	2	6,1 <sup>β</sup>	1	2,9 <sup>β</sup>	2	4,3
31–32	7	21,2 <sup>£β</sup>	2	5,7 <sup>β</sup>	3	6,3
33–34	7	21,2 <sup>β</sup>	3	8,6 <sup>£β</sup>	8	17,0
35–36	5	15,2	5	14,3	9	19,1
37 та більше	12	36,4 <sup>β</sup>	24	68,6 <sup>β</sup>	25	53,2

Примітки:

£ –  $p < 0,05$  при порівнянні із групою ІІ;

β –  $p < 0,05$  при порівнянні підгрупи ІА та підгрупи ІВ;

§ –  $\lambda_{\text{емпір}}$  більше за  $\lambda_{\text{крит.}}$  при порівнянні підгрупи ІА та підгрупи ІВ.

Якщо розглядати в цілому, по всіх пацієнтках з ІЦН, для лікування яких було застосовано комбінацію акушерського песарію та вагінальних форм натурального прогестерону, то ефективність можна оцінити як досить високу – із 115 пацієток пологи після 37 тижнів відбулись у 61, що склало 53 %. Проте, розглянувши цей показник по групах та підгрупах, зазначаємо значні відмінності. Найменшою частка вагітних, у яких пологи відбулись своєчасно, була в підгрупі ІА – лише 36,4 %. З цього можна зробити висновок, що на тлі локальних та системних запальних змін, лікування, обмежене лише акушерським песарієм та натуральним прогестероном, не є достатньо ефективним саме з точки зору попередження передчасних пологів. Включення до схеми лікування препарату-інгібітора ЦОГ дозволяє значно збільшити частку жінок з доношеною до терміну пологів вагітністю – до 68,6 %. Варто зазначити, що в групі ІІ, серед пацієток із незапальним генезом ІЦН, своєчасні пологи мали також більше половини – 53,2 %.

Наступною критичною точкою, яку було проаналізовано, була частота ПП в найближчі 2 тижні від початку лікування. Курс, призначений заблокувати передчасну скоротливу активність матки за допомогою препаратів токолітичної дії, виявився ефективним в обох групах – лише у 5 вагітних пологи відбулись до 30 тижнів. Між підгрупами групи І, втім, є статистично вірогідні відмінності і за цим показником – в підгрупі традиційного лікування це 6,1 %, в підгрупі ІВ – 2,9 %, що додатково свідчить про клінічну ефективність запропонованого алгоритму.

Абсолютна більшість ПП в підгрупі ІА (48,4 %) відбулась в гестаційні терміни до 34 тижнів, тобто в терміни меншої пристосованості недоношеного плода до позаутробного життя. В групі ІВ, де з огляду на запальне походження ІЦН було додатково застосовано препарат інгібітор ЦОГ, лише у 6 пацієток (17,1 %) ПП відбулись в ці терміни ( $p < 0,05$ ).

В якості наступного критерію оцінки ефективності лікування було вивчено частоту різноманітних ускладнень в пологах. Зокрема, удосконалене лікування вагітних з істміко-цервікальною недостатністю та підвищеним вмістом ІЛ-8 в цервікальному слизі призводить до зниження частоти передчасного розриву плодових оболонок з 48,4 % до 14,3 %, у тому числі – при недоношеній вагітності з 30,3 до 9,4 %, гіпертермії в пологах з 15,6 % до 2,9 %, а також субінволюції матки в післяпологовому періоді з 21,2 % до 5,6 %.

Ефективність та безпеку запропонованого лікування підтверджено і шляхом оцінки стану новонароджених. В групах не було випадків мертвонородження та ранньої неонатальної смертності, між підгрупами не було відмінностей за оцінкою новонародженого за шкалою Апгар. В жодному випадку не було виявлено порушення функціонування та адаптації серцево-судинної системи.

Проте більш ефективне пролонгування вагітності, а також пригнічення системної запальної реакції, яка підвищує травматичність гермінативного матриксу, призвело до зменшення частоти ВШК з 39,4 % в підгрупі ІА до 11,4 % в підгрупі ІВ. Зменшення частки передчасного розродження призвело і до зниження частоти НЕК з 30,0 % до 14,3 %, необхідності інвазивної вентиляції легень з 24,2 % до 11,4 %.

Запобігання генералізації запальної реакції у вагітних з ІЦН, яку кореговано акушерським песарієм, знайшло відображення і у зниженні частоти

внутрішньоутробного інфікування плода – з 21,2 % в підгрупі ІА до 8,6 % в підгрупі ІВ.

Таким чином, на підставі клінічних та лабораторних даних можна зробити висновок, що лікування пацієток із ІЦН на тлі підвищеної концентрації ІЛ-8 в цервікальному слизі лише із застосуванням токолітичного препарату, акушерського песарію та вагінальної форми натурального прогестерону не є достатньо ефективним. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у таких пацієток, що супроводжується неадекватно високою активністю оксидативного стресу підвищують схильність організму до розвитку передчасної пологової діяльності, прогресування ІЦН, а також розвитку септичних ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Тому доцільним в таких випадках є призначення протягом 10 днів препарату-інгібітору ЦОГ, який зменшує активність запальної реакції, пригнічує локальне утворення ІЛ-8, що на клінічному рівні проявляється зменшенням частоти ПП, ПРПО, запальних ускладнень та перинатальної патології.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані та нове вирішення наукової задачі сучасного акушерства – підвищення ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності з урахуванням нових аспектів патогенезу, що полягають у вираженості локальної запальної реакції за рахунок удосконалення терапії. На основі проведених клініко-статистичних та лабораторних досліджень зроблено такі висновки:

1. Аналіз присвяченої проблемі літератури показав, що частота істміко-цервікальної недостатності коливається в межах 10-15 %, а серед роділь з передчасними пологами сягає 30-40 %.
2. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних з істміко-цервікальною недостатністю залежать від її патогенетичного варіанту: серед пацієток з підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі мають більш молодий вік (58,8 % менше 25 років, в решті груп – не більше 24,7 %), захворювання, що передаються статевим шляхом в анамнезі (57,4 %, в інших групах 8,8–10,4 %), запальні захворювання сечовидільного тракту (22,1 % проти 6,4 % та 11,7 % в решті груп), а також необтяжений репродуктивний анамнез. Вагітним з істміко-цервікальною недостатністю на тлі нормальної цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 притаманні більш старший вік (46,8 % старші 35 років), репродуктивні втрати в анамнезі – мимовільні викидні (17 % проти 5,8 в групі контролю), вагітність, що не розвивається (19,1 % проти 5,8 в групі контролю), неплідність (29,8 % проти 5,8 %), невдалі спроби ДРТ (21,3 % проти 2,9 %), а також соматичні прояви тромбофілічного стану – варикозна хвороба вен (17,0 % проти 5,8 %) та мігрень (19,1 % та 2,9 % відповідно).
3. Цитокіновий баланс вагітних із істміко-цервікальною недостатністю на тлі підвищеної цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 полягає у значному зростанні вмісту прозапальних інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в сироватці (198, 81 пг/мл та 121,41 пг/мл проти 34,14 пг/мл та 29,22 пг/мл відповідно).



Натомість серед пацієток з істміко-цервікальною недостатністю та нормальними значенням інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі 36,2 % мали знижений вміст протизапального інтерлейкіну-10 та 48,6 % – інтерлейкіну-4, в групі здорових вагітних – лише 11,8 %.

4. Частота виявлення одного або більше субтипів антифосфоліпідних антитіл в групі вагітних з істміко-цервікальною недостатністю на тлі низької цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 сягнула 74 %, в той час як в групі здорових вагітних – 14,8 %, в групі вагітних з істміко-цервікальною недостатністю та підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі – 17,7 %.
5. Пацієткам з істміко-цервікальною недостатністю та підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі властиве вірогідне зростання сироваткової концентрації первинних продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югат (26,5 нмоль/г білка, в групі контролю – 9,7 нмоль/г білка) на тлі нормального вмісту вторинного продукту – малонового діальдегіду (8,6 нмоль/г білка, в групі контролю – 3,9 нмоль/г білка), що свідчить про компенсовану напруженість процесів оксидативного стресу.
6. У вагітних з істміко-цервікальною недостатністю та підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі під час застосування акушерського песарію спостерігається прогресивне зростання концентрації інтерлейкіну-8 від 496,5 пг/мл на третю добу до 946,7 пг/мл – на восьмому тижні спостереження. Додаткове призначення інгібітора циклооксигенази дозволяє досягнути зниження цього показника від 434,9 пг/мл на третю добу до 63,7 пг/мл – на восьмому тижні спостереження.
7. У пацієток з істміко-цервікальною недостатністю з підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі на тлі застосування акушерського песарію спостерігається стрімке зростання вмісту малонового альдегіду від 6,8 нмоль/г білка на третю добу до 63,5 нмоль/г білка на восьмому тижні спостереження. Зростання активності процесів перекисного окислення ліпідів супроводжується неадекватним підвищенням концентрації ферментів антиоксидантного захисту, про що свідчить стрімке зниження функціонального показника перекисного окислення ліпідів – від 2,1 на третю добу до 0,65 на восьмому тижні спостереження.
8. Додаткове призначення інгібітора циклооксигенази вагітним з істміко-цервікальною недостатністю та високим вмістом цервікального інтерлейкіну-8 дозволяє попередити стрімке зростання концентрації вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (5,7 нмоль/г білка на третю добу та 8,7 нмоль/г білка на восьмому тижні спостереження), про нормалізацію процесів оксидативного стресу свідчить також стабільне значення функціонального показника перекисного окислення ліпідів – 2,61 та 2,52 відповідно.
9. Додаткове призначення інгібітора циклооксигенази пацієткам з істміко-цервікальною недостатністю та підвищеною концентрацією інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі на тлі застосування акушерського песарію дозволяє

зменшити частоту передчасних пологів з 63,6 % в підгрупі традиційного лікування до 31,4 % – в підгрупі удосконаленого лікування, передчасного розриву плодових оболонок (48,4 % та 14,7 % відповідно), у тому числі – при недоношеній вагітності (30,3 % та 9,4 % відповідно), гіпертермії в пологах (15,6 % та 2,9 % відповідно), субінволюції післяпологової матки (21,2 % та 5,7 % відповідно).

10. Удосконалений метод терапії сприяє зменшенню частоти внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених з 39,4 до 11,4 %, некротичного ентероколіту – з 30,3 до 14,3 %, вродженого інфікування – з 21,2 до 8,6 %, необхідності інвазивної вентиляції легень – з 24,2 до 11,4 %.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним з істміко-цервікальною недостатністю в 28–29 тижнів перед застосуванням акушерського песарію рекомендовано визначити концентрацію інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі.
2. Для підвищення ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності у вагітних з цервікальною концентрацією інтерлейкіну-8 понад 50 мг\мл до схеми терапії рекомендовано включати індометацин ректально в дозі 0,05 г один раз на добу протягом 10 днів.

### СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник Н. М. Септичні ускладнення вагітності на тлі лікування істміко-цервікальної недостатності / **Н. М. Колесник** // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1 (1). – С. 175–178.

2. Колесник Н. М. Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського песарію / **Н. М. Колесник** // Здоров'є жінки. – 2016. – № 2. – С. 65–67.

3. Колесник Н. Н. Локальные и системные цитокины при истмико-цервикальной недостаточности в разные гестационные сроки / **Н. Н. Колесник** // Здоров'є жінки. – 2015. – № 10. – С. 108–109.

4. Камінський В. В. Особливості цервікального цитокінового балансу при істміко-цервікальній недостатності / В. В. Камінський, **Н. М. Колесник** // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 86–88. (Дисертантом сформульовано актуальність наукової роботи, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

5. Загородня О. С. Динаміка інтерлейкіну 8 в цервікальному слизі при вкрай передчасних пологах – критерій вибору тактики / О. С. Загородня, С. Ст. Леуш, **Н. М. Колесник** // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 3, т. 1. – С. 133–136 (Особисто дисертантом проведено огляд літератури, написання статті, підготовку статті до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Колесник Н. М. Оптимізація лікування істміко-цервікальної недостатності.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

У дисертаційній роботі досліджено особливості анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з істміко-цервікальною недостатністю. Обґрунтовано наявність патогенетичних варіантів розвитку істміко-цервікальної недостатності залежно від наявності запальних змін в цервікальному слизі.

Вивчення стану окисдатовного стресу продемонструвало підвищений вміст первинних продуктів перекисного окислення та незначне зростання концентрації ферментів антиоксидантного захисту у всіх вагітних. У пацієток з істміко-цервікальною недостатністю та запальними змінами цервікального слизу на тлі застосування акушерського песарію спостерігається прогресивне зростання вмісту первинних та вторинних продуктів перекисного окислення з неадекватним зростанням активності ферментів антиоксидантного захисту. Одночасно відмічено зростання концентрації прозапального інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі, що свідчить про збереження запальної реакції, яка сприяє подальшому прогресуванню передчасної пологової діяльності та змін шийки матки. Додаткове включення до лікування препарату протизапальної дії індометацину чинить позитивний вплив на показники перекисного окислення, а також на вміст інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі. Доцільність такого підходу підтверджено і на клінічному рівні – включення до схеми лікування індометацину дозволяє значно збільшити частку жінок з доношеною до терміну пологів вагітністю, знизити частоту передчасного розриву плодових оболонок, гіпертермії в пологах, субінволюції матки в післяпологовому періоді, а також покращити перинатальні наслідки.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, септичні ускладнення пологів та післяпологового періоду, прозапальні та протизапальні інтерлейкіни, антифосфоліпідні антитіла, перекисне окислення ліпідів, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, антиоксидантна система, індометацин.

## АННОТАЦІЯ

**Колесник Н. Н. Оптимизация лечения истмико-цервикальной недостаточности.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. – Национальная академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

В диссертационной работе исследованы особенности анамнеза, течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Обоснованно наличие патогенетических

вариантов развития истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от наличия воспалительных изменений цервикальной слизи.

Изучение состояния окислительного стресса показало повышенное содержание первичных продуктов перекисного окисления и незначительный рост концентрации ферментов антиоксидантной защиты у всех беременных. У пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и воспалительными изменениями цервикальной слизи на фоне применения акушерского пессария наблюдается прогрессивный рост содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления с неадекватным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты. Одновременно отмечен рост концентрации провоспалительного интерлейкина-8 в цервикальной слизи, что свидетельствует о сохранении воспалительной реакции, которая способствует дальнейшему прогрессированию преждевременной родовой деятельности и изменений шейки матки. Дополнительное включение в лечение препарата противовоспалительного действия индометацина оказывает положительное влияние на показатели перекисного окисления, а также на содержание интерлейкина-8 в цервикальной слизи. Целесообразность такого подхода подтверждается и на клиническом уровне – включение в схему лечения индометацина позволяет значительно увеличить долю женщин с доношенной до срока родов беременностью, снизить частоту преждевременного разрыва плодных оболочек, гипертермии в родах, субинволюции матки в послеродовом периоде, а также улучшить перинатальные результаты.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, септические осложнения родов и послеродового периода, провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины, антифосфолипидные антитела, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, антиоксидантная система, индометацин.

## SUMMARY

**Kolesnik N. M. Optimization of cervical insufficiency treatment.** – Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate's degree (PhD) in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – The National Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis are devoted to pathogenesis and treatment improvement of cervical insufficiency – a complication that occurs in 10 % of all pregnancies, nevertheless such small prevalence of pathology is accompanied by severe health and social consequences of prematurity. Painless shortening of the cervix is the cause of 15 to 40 % of all late miscarriage and 30 % of all premature births.

The basis of group formation was the concentration of interleukin-8 (IL-8), which has a proinflammatory effect. The I group included pregnant women with cervical insufficiency in 28 gestational weeks, the concentration of IL-8 in cervical mucus up to 50 nmol / ml. Group II was formed by pregnant women with 28 gestational weeks, diagnosed cervical insufficiency and concentration of IL-8 in cervical mucus 50 nmol / ml

and less. The control group was formed by 34 pregnant women with uncomplicated pregnancy in the same gestational terms.

To study the effectiveness of treatment I group was divided into 2 subgroups. Patients of subgroup IA after installation obstetric pessary received tocolytic therapy – hexoprenaline intravenous infusion for 48 hours, pregnant of subgroup IB were additionally treated with rectal indometacin drug at a dose of 0.05 g once a day for 10 days.

Patients with cervical incompetence with cervical mucus inflammatory changes in more peculiar was the high incidence of sexually transmitted diseases. Instead, patients without inflammatory changes of cervical mucus often have a history of reproductive losses, higher frequency subclinical manifestations of trombophilia, typical complications of current pregnancy. These women in 56 % of cases were carriers of one or more subtypes of antiphospholipid antibodies. Increased cervical concentration of IL-8 in patients was accompanied by rising system content of other proinflammatory cytokines – IL- 1 and IL-6.

All pregnant women in the beginning of treatment was characterized by increased concentrations of primary lipid peroxidation products – diene conjugates. Nevertheless, by treatment of isthmio-cervical insufficiency using obstetric pessary, patients with inflammatory cervical mucus changes demonstrate progressive rising of secondary lipid oxidation products – malon dialdehyde, accompanied with nonadequate increasing of antioxidant system enzymes. The overall indicator for the balance of oxidants and antioxidants in these patients initially tends to increase – from 2.1 to 2.3 starting treatment on the sixth day. And since the second week indicator undergoes rapid decline from 0.88 to 0.65 in eight weeks of observation. This indicates depletion of antioxidant protection that enhances the activity of systemic inflammatory response – leading pathogenic mechanism of cervix changes this group of patients.

As for group of patients with cervical insufficiency without inflammatory changes, the increase in the concentration of oxidation products and antioxidant enzymes are gradual and symmetrical, similar to that of the group of healthy pregnant women.

As part of the study the effectiveness of the proposed pathogenic treatment in subgroup, that was managed by additional use of indomethacin the normalization of lipid peroxidation products was found, their normal or subnormal rates stay during 8 weeks of observation. This allows to note the laboratory effectiveness of the proposed cervical insufficiency treatment.

The feasibility of this approach is confirmed at the clinical level – the inclusion of indomethacin treatment regimens can significantly increase the proportion of women with term delivery. Furthermore, the improved treatment of pregnant women with cervical incompetence and a high content of IL-8 in cervical mucus reduces the frequency of premature rupture of membranes, including – preterm rupture of membranes, hyperthermia in labour and uterus subinvolution in the postpartum period.

Neonatal results of proposed treatment also were studied, that showed decreased frequency of intracranial haemorrhage, necrotic enterocolitis, necessity of invasive breathing care.

**Keywords:** cervical incompetence, premature labor, preterm rupture of membranes, septic complications of labour and the postpartum period, proinflammatory and anti-

inflammatory interleukins, antiphospholipid antibodies, lipid peroxidation, diene conjugates, malonic dialdehyde, antioxidant system, indomethacin.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АОС	– антиоксидантна система
ВШК	– внутрішньошлункові крововиливи
ДК	– дієнові кон'югати
ІЛ	– інтерлейкін
ЩН	– істміко-цервікальна недостатність
МА	– малоновий альдегід
НЕК	– некротичний ентероколіт
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПП	– передчасні пологи
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
СОД	– супероксиддисмутаза
ФП ПОЛ	– функціональний показник перекисного окислення ліпідів
ЦОГ	– циклооксигеназа
Ig	– імуноглобулін