

# Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції

І.А. Жабченко<sup>1</sup>, д.мед.н, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів

В.Ф. Олешко<sup>2</sup>, кафедра акушерства і гінекології

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

<sup>2</sup> ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

---

*У статті представлено результати дослідження ефективності удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу з довготривалою підтримкою вагітності мікронізованим прогестероном у вагінальній і сублінгвальній формах, магнію оротату дигідратом, аргініну глутаматом, а також двоетапною санацією статевих шляхів за допомогою призначення місцевої антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості мікробних асоціантів і селективних пробіотиків у вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки (ШМ).*

**Матеріали і методи дослідження.** Усі вагітні з порушенням обтураційної функції ШМ знаходилися на лікуванні і розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Залежно від схеми терапії їх розподілили на дві групи. Основну групу становили 38 вагітних, яким призначали запропонований удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів; групу порівняння – 63 вагітні, які отримували загальноприйнятий курс лікування у повній відповідності до клінічного протоколу з акушерської допомоги, затвердженого Наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Невиношування вагітності». Механічне відновлення обтураційної спроможності ШМ виконувалось за показаннями шляхом проведення серкляжу або введення силіконового цервікального перфорованого песарію (СЦПП). Контрольну групу сформували 34 вагітних із фізіологічними властивостями обтураційної функції ШМ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед обстежених із порушенням обтураційної функції ШМ переважали першо- (45,5%) і повторновагітні, які народжували вперше (65,3%); 76,2% з них мали типові фенотипічні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини і 86,8% – інфекційно-запальних захворювань уrogenітальної сфери. Основними ускладненнями вагітності були рецидивуюча загроза переривання вагітності (76,2%), плацентарна дисфункція (24,8%), бактеріальний вагіноз (20,8%), вагініт (66,3%) і аномальна кількість амніотичної рідини (24,8%), частота яких достовірно відрізнялася від показників контрольної групи.

Результати проведених досліджень напередодні лікування свідчать про глибокі порушення в системі обміну колагену I типу, мікронутрієнтного статусу та гормонального гомеостазу у цих вагітних. Так, у динаміці обстежень у пацієнток із порушенням обтураційної функції ШМ визначались достовірно зростання концентрації маркера синтезу колагену Total P<sub>1</sub>NP ( $68,15 \pm 3,55$  нг/мл) при фізіологічному середньому значенні маркера резорбції сполучної тканини  $\beta$ -CrossLaps ( $0,390 \pm 0,02$  нг/мл); синергічне підвищення в плазмі крові концентрації загального Ca ( $2,60 \pm 0,03$  ммоль/л) на 17,6%; іонізованого Ca ( $1,39 \pm 0,02$  ммоль/л) на 25,2% і загального фосфору ( $1,50 \pm 0,02$  ммоль/л) на 32,7% при дефіциті іонізованого Mg ( $0,64 \pm 0,01$  ммоль/л) і зниженні вмісту K<sup>+</sup> ( $3,29 \pm 0,09$  ммоль/л) та Na<sup>+</sup> ( $127,57 \pm 1,72$  ммоль/л) відповідно на 20,5 і 9,7% у порівнянні з аналогічними показниками в групі контролю.

Порушення гормонального гомеостазу характеризувалися зниженням майже в 2 рази середньої концентрації прогестерону при динамічному зростанні в межах гестаційної норми вмісту естрадіолу. Рівень стрес-асоційованих гормонів (кортизол, пролактин) майже в 2 рази перевищував відповідні показники в групі контролю.

На фоні удосконаленої терапії у вагітних основної групи відзначалось достовірне зниження рівня маркера синтезу колагену I типу Total P<sub>1</sub>NP (60,05 ± 2,40 нг/мл), підвищення концентрації іонізованого Mg на 21,5% при одночасному зниженні вмісту загального (на 6,2%) й іонізованого (на 6,6%) Ca до рівня показників вагітних контрольної групи. Також мали місце стабілізація концентрації іонізованого фосфору практично на показниках верхньої межі фізіологічної норми (основна група 1,42 ± 0,02 ммоль/л; група контролю 1,13 ± 0,06 ммоль/л; група порівняння 1,50 ± 0,03 ммоль/л;  $p < 0,05$ ) і відновлення співвідношення Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> до показників групи контролю (34,4 і 34,1 відповідно). Призначення мікронізованого прогестерону в комбінації з аргініну глутаматом супроводжувалось достовірним зростанням концентрації прогестерону в плазмі крові до 621,00 ± 15,23 нмоль/л, що достовірно перевищувало показники в групі порівняння (454,71 ± 8,05 нмоль/л;  $p < 0,05$ ) на 36,8% і не відрізнялось від таких у контрольній групі (679,43 ± 6,0 нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Водночас у вагітних основної групи спостерігалось зниження біосинтезу стрес-асоційованих гормонів до показників гестаційної норми. Усунення порушень у системі обміну колагену I типу, мікронутрієнтного статусу та гормонального гомеостазу дало змогу у 63,2% вагітних основної групи застосувати найбільш безпечний і безболісний метод консервативної корекції порушення обтураційної функції ШМ – СЦПП, а у 28,9% осіб із факторами ризику порушення цієї функції, госпіталізованих профілактично на доклінічному етапі, – відмовитись від використання механічних способів її відновлення. У той же час у групі порівняння механічного відновлення обтураційної функції ШМ зазнали усі пацієнтки: у 22,2% випадків на шийку було накладено серкляж, в 74,6% – введено СЦПП.

**Висновки.** Сприятливий вплив розробленої схеми терапії в основній групі підтверджується зменшенням питомої ваги загрозованих передчасних пологів (55,3 проти 88,9% в групі порівняння;  $p < 0,05$ ), плацентарної дисфункції (15,8 проти 30,2%;  $p < 0,05$ ), вагітиту (29,0 проти 88,9%;  $p < 0,05$ ), бактеріального вагінозу (10,5 проти 27,0%;  $p < 0,05$ ). Це сприяло пролонгуванню вагітності до термінових пологів у 97,4% породіль основної групи (у 81,0% в групі порівняння), збільшенню середньої маси тіла новонароджених на 316,0 ± 25,68 г і зменшенню питомої ваги дітей, які народилися в стані асфіксії до 7,9% (20,6% у групі порівняння).

**Ключові слова:** порушення обтураційної функції шийки матки, вагітність, колаген I типу, мікронутрієнтний статус, гормональні розлади.

**П**орушення обтураційної функції ШМ під час вагітності залишається однією з найбільш значущих проблем сучасного акушерства, оскільки призводять до екстремально ранніх передчасних пологів і народження немовлят із глибокою морфофункціональною незрілістю [1-5]. Саме ці новонароджені формують показники перинатальної захворюваності та смертності, інвалідності з дитинства [6-8]. Приблизно 75% випадків перинатальної смертності пов'язані саме з передчасними пологами, а ризик мертвородження при цьому у 8-13 разів перевищує такий при термінових пологах [9-12].

Причини невиношування вагітності є досить різноманітними і численними [13-17]. Зокрема, важливе значення в патогенезі передчасних пологів мають функціональні порушення обтураційної функції ШМ [11, 18-21], що проявляються передусім неспроможністю циркулярної мускулатури ділянки внутрішнього вічка з послідовним розвитком недостатності перешийка і власне шийки. Сьогодні порушення обтураційної функції ШМ ускладнюють до 30% усіх вагітностей і в кожній п'ятій вагітній стають причиною екстремально ранніх передчасних пологів [21-23]. Деякі із сучасних авторів [24-26] вказують на те, що пізні втрати вагітності майже в половині випадків зумовлені саме неспроможністю обтураційної функції ШМ, частота якої неухильно зростає в усьому світі.

Однак порушення обтураційної функції ШМ та істміко-цервікальна недостатність як діагноз зокрема далеко не завжди підтверджуються при подальшому обстеженні після вагітності [2, 18, 27], а їх корекція поза та під час вагітності не є абсолютно ефективною.

Виходячи з вищенаведеного, мета дослідження полягала у зниженні частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з порушенням обтураційної функції ШМ шляхом удосконалення діагностики та корекції розладів обміну сполучної тканини (СТ), мікронутрієнтного статусу та гормонального гомеостазу у цієї категорії пацієнток.

### Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на першому етапі дослідження в динаміці вагітності було проведено проспективне обстеження 101 вагітної з порушенням обтураційної функції ШМ, які знаходились на лікуванні і розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України», а також 34 вагітних із фізіологічною обтураційною функцією ШМ (контрольна група). Усім жінкам проводили рутинне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, передбачені програмою стандартного антенатального спостереження. Вивчалися особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу, доклінічні діагностичні прояви порушення

обтураційної функції ШМ. Особлива увага приділялася визначенню в сироватці крові в динаміці спостереження і лікування концентрацій маркерів синтезу (Total P<sub>1</sub>NP) та резорбції (β-CrossLaps) СТ, деяких макроелементів, а також вмісту статевих гормонів (прогестерон, естрадіол), гормонів гіпофізу (пролактин) та надниркових залоз (кортизон), які найбільше впливають на перебіг вагітності і стан плода. Кров для аналізів отримували в ранні ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени. Концентрацію гормонів визначали імуноферментним методом на апараті Рідер-MSR-1000 з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Хема-Медіка» (Росія). Дослідження рівнів маркерів синтезу (Total P<sub>1</sub>NP) і резорбції (β-CrossLaps) СТ (автоматичний аналізатор Cobas-411), а також таких макроелементів, як Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, загальний Ca та фосфор (автоматичний аналізатор електrolітів і набір реактивів для їх визначення Easylyte [Medica, США]), виконували методом імуноферментного аналізу в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

На другому етапі дослідження вагітні з порушенням обтураційної функції ШМ в залежності від схеми терапії були розподілені на дві групи. Основну групу становили 38 жінок, яким призначали запропонований удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включав:

- довготривалу підтримку мікронізованим прогестероном у вагінальній та сублінгвальної (на час санації піхви) формах разовою дозою 100-200 мг двічі на добу до 34-35 тиж вагітності з поступовим зниженням дози;
- насичення магнію оротату дигідратом (у перший тиждень по 2 табл. тричі на добу за годину до прийому їжі, а в наступні 5 тиж по 1 табл. тричі на добу);
- прийом аргініну глутамату (по 1-2 табл. по 0,25 г 2-3 рази на добу протягом 2 тиж);
- двоетапну санацію статевих шляхів:
  - I етап – застосування препарату місцевої антибактеріальної терапії на 7-10 днів з урахуванням чутливості до антибіотиків визначених мікробних асоціантів;
  - II етап – диференційоване призначення селективних пробіотиків.

До групи порівняння увійшли 63 вагітні, які отримували загальноприйнятий курс лікування у повній відповідності до клінічного протоколу з акушерської допомоги, затвердженого Наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Невиношування вагітності». При персистенції клінічних та ультразвукових діагностичних критеріїв порушення обтураційної функції ШМ за відсутності протипоказань хворим вводили силіконовий цервікальний перфорований песарій (СЦПП) або виконували серкляж ШМ.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної

статистики з використанням критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих даних здійснювали комп'ютерним методом згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера [28]. Співставлення результатів дослідження між собою виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

### Результати дослідження та їх обговорення

За сімейним і соціальним станом, місцем проживання вагітні досліджуваних груп були однорідними, що надалі дало змогу судити про відмінності, зумовлені перш за все порушенням обтураційної функції ШМ.

Вік пацієнток з порушенням обтураційної функції ШМ коливався у межах від 18 до 40 років і в середньому становив  $29,0 \pm 0,8$  року (в групі контролю  $26,3 \pm 0,64$  року).

Аналіз репродуктивного здоров'я засвідчив переважання серед осіб досліджуваних груп першо- (45,5 проти 55,9% у контрольній групі) і повторно- (65,3 проти 70,6%). Втім кожна 5-та жінка з порушенням обтураційної функції ШМ в анамнезі відзначала передчасні пологи, в той час як показники питомої ваги самовільного переривання і замерлої вагітності у пацієнток досліджуваних груп достовірно не відрізнялися.

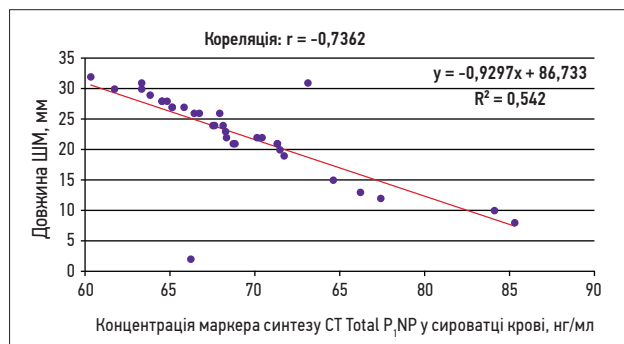
Отримані дані свідчать про високу частоту серед вагітних з порушенням обтураційної функції ШМ екстрагенітальної патології, що є типовою для недиференційованої дисплазії СТ (НДСТ) (76,2 проти 17,6% у контрольній групі;  $p < 0,05$ ), а також інфекційно-запальних захворювань урогенітальної сфери (86,8 проти 40,0%;  $p < 0,05$ ), в т.ч. інфекцій, що передаються статевим шляхом (42,9 проти 16,0%;  $p < 0,05$ ). Основними ускладненнями досліджуваної вагітності у них були такі: рецидивуюча загроза переривання вагітності (76,2 проти 26,5%;  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція (24,8 проти 11,8%;  $p < 0,05$ ), бактеріальний вагіноз (20,8 проти 8,8%;  $p < 0,05$ ), вагініт (66,3 проти 5,9%;  $p < 0,05$ ) і аномальна кількість амніотичної рідини (24,8 проти 5,9%;  $p < 0,05$ ). Остання проявлялася як багатоводдя (14,9 проти 5,9%), що розглядалося нами як ознака внутрішньоутробної інфекції, так і маловоддя (9,9% у жінок контрольної групи не спостерігалось), яке розцінювали як діагностичний критерій плацентарної дисфункції.

Причиною госпіталізації до відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України» у 74 (73,3%) вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ стало безсимптомне вкорочення центрованої (82,2%) ШМ, виявлене при плановому ультразвуковому скануванні на 22-му тижні. Решта 27 (26,7%) жінок були госпіталізовані планово через наявність факторів ризику. На час госпіталізації середня довжина ШМ за даними



УЗД трансвагінальним датчиком у пацієнок з порушенням обтураційної функції ШМ становила  $22,88 \pm 1,02$  мм. Разом із тим у переважній більшості (78,2%) цих вагітних відзначалось розширення внутрішнього вічка в середньому до  $7,48 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,05$ ), а у 31,7% осіб – наявність V-/Y-подібної трансформації цервікального каналу з пролабуванням у нього плодового міхура, що розцінювалось як несприятливий прогностичний критерій передчасних пологів.

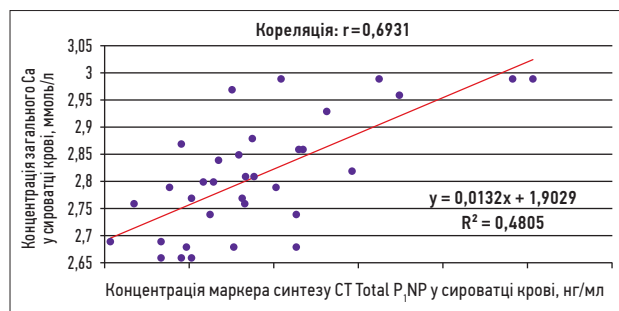
У динаміці досліджень у вагітних з порушенням обтураційної функції ШМ діагностувалось достовірне зростання концентрації маркера синтезу колагену Total P<sub>1</sub>NP ( $68,15 \pm 3,55$  нг/мл) при фізіологічному середньому значенні маркера резорбції СТ β-CrossLaps ( $0,390 \pm 0,02$  нг/мл), що свідчить про переважання процесів синтезу колагену I типу над процесами його резорбції. Цілком ймовірно, що такі зміни у цих жінок є однією з провідних ланок патогенезу безсимптомного прогресуючого розм'якшення, укорочення та розкриття ШМ при порушенні її обтураційної функції. При корелятивному аналізі визначено наявність сильного зворотного зв'язку ( $r = -0,7362$ ) між довжиною ШМ та концентрацією маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP (рис. 1) у сироватці крові вагітних, що підтверджує роль НДСТ у генезі порушення обтураційної функції ШМ.



**Рис. 1. Зворотна кореляційна залежність ( $r = -0,7362$ ) концентрації маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP та довжини ШМ у вагітних із порушенням її обтураційної функції**

Водночас у пацієнок із порушенням обтураційної функції ШМ відзначалось синергічне достовірне зростання в плазмі крові концентрації загального Са ( $2,60 \pm 0,03$  ммоль/л) на 17,6%; іонізованого Са ( $1,39 \pm 0,02$  ммоль/л) на 25,2% і загального фосфору ( $1,50 \pm 0,02$  ммоль/л) на 32,7% у порівнянні з вагітними контрольної групи при зсуві співвідношення Са/фосфор до 1,7:1 за рахунок підвищення вмісту Са. При оцінюванні результатів кореляційного аналізу встановлено наявність прямого зв'язку середньої сили ( $r = 0,6931$ ) між рівнем загального Са та маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP (рис. 2) у плазмі крові осіб із порушенням обтураційної функції ШМ.

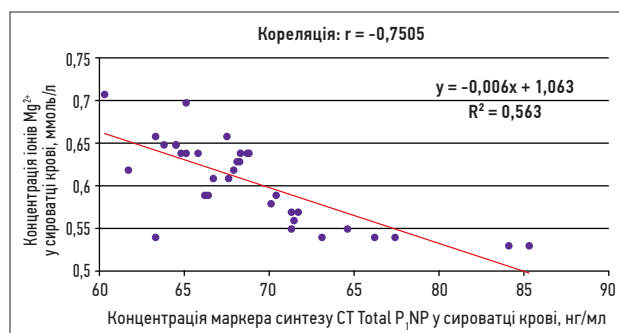
Із нашої точки зору, визначені закономірності віддзеркалюють зростання вмісту м'язової тканини в ШМ, яке відбувається при патологічному



**Рис. 2. Пряма кореляційна залежність ( $r = 0,6931$ ) концентрації загального Са та маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ**

заміщенні СТ на гладеньком'язову у пацієнок із НДСТ, що погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє підвищенню скоротливої активності матки.

Ще одним проявом дизелементозу, який виявлено при дослідженні мікронутрієнтного статусу у вагітних з порушенням обтураційної функції ШМ, є дефіцит іонізованого Mg<sup>2+</sup> ( $0,64 \pm 0,01$  ммоль/л). Останній на фоні сильного зворотного корелятивного зв'язку ( $r = -0,7505$ ) між концентраціями Mg<sup>2+</sup> та маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP (рис. 3) у сироватці крові у пацієнок із порушенням обтураційної функції ШМ, а також антагонізму з Са<sup>2+</sup> з високою вірогідністю може бути однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності.

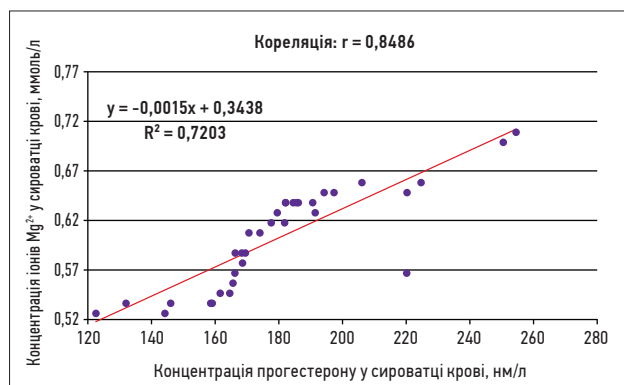


**Рис. 3. Зворотна кореляційна залежність ( $r = -0,7507$ ) концентрації іонів Mg<sup>2+</sup> та маркера синтезу СТ Total P<sub>1</sub>NP у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ**

Гіпомагнієвий статус, який було зареєстровано в осіб із порушенням обтураційної функції ШМ, також є однією з причин порушення мембранного транспорту Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup>, що проявлялося зсувом рівноваги Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> за рахунок зниження вмісту K<sup>+</sup> ( $3,29 \pm 0,09$  ммоль/л) і Na<sup>+</sup> ( $127,57 \pm 1,72$  ммоль/л) відповідно на 20,5 і 9,7% у порівнянні з аналогічними показниками у групі контролю. Враховуючи той факт, що перепад концентрацій іонізованого K<sup>+</sup> і Na<sup>+</sup> забезпечує процес збудження в тканинах, цілком ймовірним виглядає порушення процесів передачі нервового збудження з нерва на орган, що ним іннервується, а також поміж нейронами

при зміні вмісту цих макроелементів у плазмі крові. Це призводить до збереження маніфестації клінічної картини порушення обтураційної функції ШМ.

Гормональний гомеостаз в осіб із порушенням обтураційної функції ШМ характеризувався достовірним зниженням середніх концентрацій прогестерону як у II ( $180,61 \pm 5,69$  нм/л), так і в III ( $395,61 \pm 6,20$  нм/л) триместрах вагітності, які майже в 2 рази були нижчими за такі у жінок контрольної групи ( $358,0 \pm 4,57$  нм/л у II і  $679,43 \pm 6,0$  нм/л у III триместрі). При цьому мало місце динамічне зростання в межах гестаційної норми рівня естрадіолу. Відносна гіпопрогестеронемія, що властива дисбалансу статевих гормонів у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ, поглиблюється внаслідок вже існуючого дефіциту  $Mg^{2+}$ . Водночас результати кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного прямого зв'язку ( $r=0,8486$ ) між концентраціями  $Mg^{2+}$  та прогестерону в плазмі крові цих вагітних (рис. 4). Виявлені закономірності є ознаками нестійкості гормонопродукуючої функції плаценти і однією з головних патогенетичних ланок її дисфункції та неспроможності ШМ при вагітності.



**Рис. 4. Прямая кореляційна залежність ( $r=0,8486$ ) концентрації іонів  $Mg^{2+}$  та прогестерону у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ**

Гіперпродукція стрес-асоційованих гормонів у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ (рівні кортизолу в II і III триместрах становили  $208,99 \pm 5,12$  і  $300,81 \pm 4,84$  нг/мл відповідно; пролактину —  $281,06 \pm 4,36$  і  $316,69 \pm 9,52$  нг/мл, що достовірно перевищувало аналогічні показники в групі контролю) дає підстави для трактування клінічних ознак невиношування вагітності на фоні порушення обтураційної функції ШМ як маніфестації хронічного стресу, що поглиблює гормональний дисбаланс і призводить до прогресування вже існуючого магнієвого дефіциту.

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про суттєві порушення обміну СТ, мікронутрієнтного статусу і гормонального гомеостазу у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ, що вимагає адекватної корекції на всіх етапах антенатального спостереження.

З метою оцінки ефективності удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу в динаміці аналізували основні показники обміну СТ, мікронутрієнтного статусу, гормонального гомеостазу, а також перебіг вагітності і пологів, стан плода і новонароджених у пацієнток з порушенням обтураційної функції ШМ в залежності від схеми терапії.

На фоні застосування удосконаленої схеми лікування усі жінки відзначили покращення самопочуття, а тривалість перебування на ліжку у них була достовірно меншою на  $6 \pm 0,5$  доб порівняно з групою вагітних, які отримували загальноприйнятну терапію.

Про ефективність удосконаленого курсу лікувально-профілактичних заходів у вагітних основної групи свідчить достовірне зниження вмісту маркера синтезу колагену I типу Total P<sub>1</sub>NP ( $60,05 \pm 2,40$  нг/мл), що при збереженні фізіологічної концентрації маркера резорбції колагену I типу  $\beta$ -CrossLaps вказує на відновлення балансу співвідношення в системі Total P<sub>1</sub>NP —  $\beta$ -CrossLaps. Також ці зміни є підґрунтям для нормалізації фізіологічної функції каркаса ШМ й еластичних волоконць, які утворюють неупорядковані сітчасті структури цього органу. У вагітних групи порівняння, яким проводилась загальноприйнята терапія, достовірних змін у концентраціях маркерів синтезу і резорбції колагену I типу в динаміці лікування не відбувалося, що, можливо, було однією з причин невиношування вагітності у 19,0% випадків.

При оцінці ефективності магнійзамісної терапії щодо стану мікронутрієнтного статусу вагітних, які отримували удосконалений лікувальний комплекс, встановлено достовірне зростання концентрації іонізованого  $Mg^{2+}$  на 21,5% при одночасному зниженні вмісту загального (на 6,2%) й іонізованого (на 6,6%) Са у жінок основної групи до рівня показників вагітних контрольної групи; стабілізація концентрації іонізованого фосфору практично на показниках верхньої межі фізіологічної норми (основна група  $1,42 \pm 0,02$  ммоль/л; група порівняння  $1,50 \pm 0,03$  ммоль/л; група контролю  $1,13 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ); нормалізація співвідношення  $Na^+/K^+$  до показників групи контролю (34,4 і 34,1 відповідно) за рахунок одночасного відновлення до показників фізіологічної норми концентрації іонізованого  $Na^+$  (основна група  $138,47 \pm 1,84$  ммоль/л; група порівняння  $133,13 \pm 2,01$  ммоль/л; група контролю  $141,29 \pm 5,81$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) і зростання рівня іонізованого  $K^+$  (основна група  $4,02 \pm 0,11$  ммоль/л; група порівняння  $3,38 \pm 0,10$  ммоль/л; група контролю  $4,14 \pm 0,21$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Враховуючи визначені прямі і зворотні корелятивні зв'язки між концентрацією маркера синтезу колагену I типу Total P<sub>1</sub>NP і Са та Mg, цілком закономірним

є відновлення балансу в системі обміну колагену I типу у відповідь на корекцію дизэлементозу, що є характерним для вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ.

Враховуючи діагностовані порушення в системі гормонального гомеостазу у таких пацієнток, основним напрямком удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу є забезпечення довготривалої (до 34-35 тиж) прогестеронової підтримки. Застосування мікронізованого прогестерону у формах із високою біодоступністю (вагінальна/сублінгвальна) в комбінації з аргініну глутаматом супроводжувалось достовірним зростанням концентрації прогестерону в плазмі крові до  $621,00 \pm 15,23$  нмоль/л, що достовірно перевищувало показники вагітних групи порівняння ( $454,71 \pm 8,05$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) на 36,8% і не відрізнялось від таких у вагітних контрольної групи ( $679,43 \pm 6,0$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Відновлення біосинтезу прогестерону у пацієнток основної групи відбувалося на фоні підвищення концентрації естрадіолу в межах гестаційної норми, що сприяло нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги і відновленню обтураційної спроможності внутрішнього вічка ШМ.

Пролонгування вагітності, яке спостерігалось у жінок основної групи на фоні терапії мікронізованим прогестероном із властивими йому анксиолітичним і нейропротекторним ефектами, супроводжувалось зниженням біосинтезу стрес-асоційованих гормонів до показників гестаційної норми. Так, у вагітних основної групи в динаміці лікування вже у II триместрі відмічалось зниження продукції кортизолу на 14,0% і динамічне зниження синтезу пролактину на 51,6%. Ці тенденції зберігалися і в III триместрі: концентрації кортизолу і пролактину відповідали гестаційному строку і достовірно не відрізнялися від аналогічних показників у групі контролю, що віддзеркалює зменшення вираженості синдрому психоемоційного напруження у вагітних основної групи. Усунення порушень у системі обміну колагену I типу, мікронутрієнтного статусу та гормонального гомеостазу дало змогу у 63,2% пацієнток цієї групи застосувати найбільш безпечний і безболісний метод консервативної корекції порушення обтураційної функції ШМ – СЦПП, а у 28,9% осіб із факторами ризику, госпіталізованих профілактично на доклінічному етапі, – відмовитись від призначення механічних способів відновлення обтураційної функції ШМ.

Аналогічні тенденції зберігалися щодо біосинтезу стрес-асоційованих гормонів і у вагітних групи порівняння. Однак для них було характерним більш повільне зниження концентрацій цих гормонів. Так, рівень кортизолу в плазмі крові на фоні загальноприйнятого лікування знизився на 2,3% і на момент обстеження становив  $203,00 \pm 6,53$  нмоль/л. Разом із тим концентрація пролактину в плазмі крові

на початковому етапі терапії у них навіть зростала на 6,6% ( $301,39 \pm 5,82$  нг/мл), перевищуючи в 2,6 раза показники вагітних контрольної групи ( $114,29 \pm 3,19$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Тенденція до нормалізації вмісту пролактину в динаміці лікування у вагітних групи порівняння була відмічена лише в III триместрі: при обстеженні на строках 33-34 тиж концентрація цього гормону в порівнянні з такою до лікування знизилась на 5,5% ( $302,55 \pm 6,00$  нг/мл), перевищуючи в 1,3 раза аналогічний показник групи контролю ( $230,81 \pm 3,20$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Уповільнення біосинтезу стрес-асоційованих гормонів у вагітних групи порівняння свідчить про збереження стану психоемоційного напруження, який зберігався до пологів незалежно від терміну гестації. Це було однією з причин застосування засобів механічного відновлення обтураційної спроможності ШМ як інвазивного (22,2%), так і консервативного (74,6%) характеру.

Оцінка стану ШМ в динаміці лікування шляхом виконання трансвагінального УЗД проводилась лише 11 (28,9%) вагітним основної групи, яким за результатами удосконаленої комплексної консервативної терапії вдалося уникнути застосування тих чи інших методів механічної корекції порушення обтураційної функції ШМ. У ході антенатального спостереження на фоні запропонованої терапії у цих жінок відзначалось незначне збільшення середньої довжини ШМ, яка становила  $26,48 \pm 1,02$  мм, що не мало статистично значущої різниці в порівнянні із середньою довжиною ШМ у цих пацієнток напередодні лікування. У шести (54,5%) вагітних із тих, які знаходились під спостереженням, шийка зберігала центроване розташування, в інших випадках сакралізувалась.

Середній розмір ширини ШМ у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ становив  $38,79 \pm 0,51$  мм і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі ( $39,27 \pm 0,56$  мм). Також не виявлено достовірної різниці і в значенні середнього показника передньо-заднього розміру ШМ ( $39,54 \pm 0,46$  проти  $40,29 \pm 0,42$  мм у контрольній групі). І лише у чотирьох (36,4%) вагітних мало місце розширення внутрішнього вічка в середньому до  $4,69 \pm 0,22$  мм, що достовірно не відрізнялось від аналогічного показника групи контролю. У ході дослідження V-/U-подібної трансформації цервікального каналу не відзначено.

Сприятливий вплив розробленої схеми терапії підтверджують і особливості перебігу вагітності у жінок основної групи. Так, у цих пацієнток при зіставленні з групою порівняння виявлено зменшення питомої ваги маніфестних клінічних симптомів загрозливих передчасних пологів (55,3 проти 88,9%;  $p < 0,05$ ), плацентарної дисфункції (15,8 проти 30,2%;  $p < 0,05$ ), вагітиту (29,0 проти 88,9%;  $p < 0,05$ ), бактеріального вагінозу (10,5 проти 27,0%;  $p < 0,05$ ). Це сприяло



продовженню вагітності до термінових пологів на строках 38-39 тиж у 97,4% породіль (у 81,0% в групі порівняння) і забезпечило умови для завершення процесів генетичного і соматичного внутрішньоутробного дозрівання їхніх новонароджених. У той же час у групі порівняння 40,4% випадків термінових пологів припали на строк 37 тиж і 2-3 дні.

Частота оперативного розродження при доношеній вагітності у породіль основної групи (13,2%) майже в 2 рази була нижчою від аналогічного показника в групі порівняння (28,6%). Питома вага оперативного розродження в контрольній групі сягала 20,6% і не мала достовірних розбіжностей з аналогічними показниками в групах породіль із порушенням обтураційної функції ШМ. Достовірних відмінностей в показаннях до оперативного розродження у породіль усіх груп не відзначалося.

Втім перебіг пологів, що проводилися через природні пологові шляхи, у породіль основної групи відрізнявся меншою кількістю ускладнень: майже в 2,5 рази меншою була питома вага передчасного розриву амніотичного міхура (основна і контрольна групи – 7,9 і 5,9% відповідно; група порівняння – 20,6%;  $p < 0,05$ ) і аномалій пологової діяльності (основна і контрольна групи – 7,9 і 8,8% відповідно, група порівняння – 25,4%;  $p < 0,05$ ).

Лише у 2,6% осіб основної групи вагітність завершилась передчасними пологами на строках 35-36 тиж, у той час як у групі порівняння питома вага передчасних пологів сягала 19,0%, а в їх структурі переважали ранні передчасні пологи, при цьому кожні другі відбулися до 30 тиж гестації.

Застосування удосконаленого курсу лікувально-профілактичних заходів у вагітних основної групи сприяло збільшенню середньої ваги їхніх новонароджених на  $316,0 \pm 25,68$  г, яка практично не відрізнялася від середньої ваги новонароджених від матерів контрольної групи ( $3461,18 \pm 54,63$  г;  $p < 0,05$ ). Стан за шкалою Апгар був кращим у дітей від жінок, які отримували розроблений курс терапії. Так, оцінку в 7-10 балів наприкінці 1-ї хвилини життя отримали 92,1% новонароджених основної групи і 65,6% – групи порівняння. Зниження оцінки у новонароджених групи порівняння відбувалося за рахунок народження дітей в асфіксії різного ступеня тяжкості (група порівняння 20,6%; основна група 7,9%;  $p < 0,05$ ). Окрім цього, у породіль групи порівняння зареєстровано два (32%) випадки перинатальної смертності при відсутності таких в основній групі.

## Висновки

Таким чином, довготривала прогестеронова підтримка і магнієве насичення організму вагітної в поєднанні із застосуванням гепатопротектора з вираженими антиоксидантними, антигіпоксичними і мембраностабілізуючими властивостями аргініну глутамату, а також двоетапна санація

статевих шляхів із включенням селективного пробіотика сприяють продовженню вагітності до терміну, в якому стає можливим народження життєздатної дитини, зменшенню акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із порушенням обтураційної функції ШМ.

## Список використаної літератури

1. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Маланчук О.Б., Загородня О.С. Клініко-статистичні особливості занадто передчасних пологів. *Здоров'я жінки*. 2012; 10(76): 86-88.
2. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Істміко-цервікальна недостатність: діагностика, тактика ведення вагітності, методи корекції (аналітичний огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2014; 1(87): 41-46.
3. Дубоссарская Ю.А., Лебедюк В.В. Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов. *Здоров'я жінки*. 2016; 2(108): 20-27.
4. Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С., Веропотвелян П.Н., Горук П.С. Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности. Клиническая лекция. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016; 1(97): 5-13.
5. Kurjak A. Preterm birth – prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnik. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 23(11): 1286-1287.
6. Антипкин Ю.Г., Давыдова Ю.В. Основные направления развития перинатальной медицины. *Репродуктивная эндокринология*. 2012; 2(4): 5-7.
7. Круть Ю.Я., Пучков В.А. Анализ перинатальных результатов у рази недоношеной вагітності, яка ускладнилась передчасним розривом плодових оболонок. *Здоров'я жінки*. 2011; 77(63): 167-169.
8. Веропотвелян П.Н., Белая В.В., Веропотвелян Н.П. Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. *Здоров'я жінки*. 2014; 3: 78-83.
9. Анализ смертности та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи». 3 турботою про жінку. 2011; 3(204): 26-31.
10. Жук С.І., Ус І.В., Бикова О.Г., Пехньо Н.В. Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів. *Здоров'я жінки*. 2015; 5(101): 38-40.
11. Campbell S. Мы более не можем не делать ничего для предотвращения преждевременных родов. *Здоров'я жінки*. 2014; 2: 17-20.
12. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog. Glob. Health*. 2012; 106(3): 139-140.
13. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов. *Лечащий врач*. 2013; 6: 60-62.
14. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.М., Макашария Н.А., Стулеева Н.С., Мащкова Т.М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 79-88.
15. Запорожан В.Н., Гладчук В.И., Марицереда В.Г., Рожковская Н.Н. Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием. *Репродуктивная эндокринология*. 2016; 4(30):32-35.
16. Dodd J.M., Crowther C.A. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int.J. Womens Health*. 2009; 1: 73-84.
17. Warren J.E., Silver R.M. Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin. Perinatol*. 2009; 33(5): 308-311.
18. Зарічанська Х.В. Перебіг вагітності та пологів у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. *Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013; 2: 110-112.
19. Баскаков П.Н., Торсуев А.Н., Тархан М.О., Татарінова Л.А. Актуальні питання. Корекція істміко-цервікальної недостатності акушерським розвантажувальним пессарієм. *Охорона материнства та дитинства*. 2013; 50-52.
20. Шербина Н.А., Скорбач Е.И., Коломацкая Д.В., Муавия Салем Насер Альмарат. Исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности. *Молодий вчений*. 2014; 7(10): 142-144.
21. Колесник Н.М. Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського пессарію. *Здоров'я жінки*. 2016; 2(108): 65-67.
22. Степанян А.В., Джобавя Э.М., Любанская С.В., Судакова Г.Ю., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акуш., перинат., неонатол. – СПб. 2011: 112-113.
23. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin. Reprod. Med*. 2007; 25: 69-79.

24. Коньков Д.Г., Чернов А.В., Кукуруза И.Л. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини. Вісн. морфології. Вінниця. 2012; 18(1): 193-197.

25. Жук С.І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики. Жін. лікар. 2013; 1:16-20.

26. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agutelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and meta analysis of individual patient data. *Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 1-9.

27. Celik E., To M., Gajewska K., Smith G.C.S., Nicolaides K.H. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 31: 549-554.

28. Миншер О.П. Использование корреляционного и регрессионного анализов в медицинских исследованиях (первое сообщение). Біль, знеболювання й інтенсивна терапія. 2000; 3: 75-78.

## References

1. Ventskivska I.B., Bila V.V., Leush S.St., Malanchuk O.B., Zahorodnia O.S. Clinical and statistical features of extremely premature labors. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2012; 10(76): 86-88.

2. Romanenko T.H., Melnychuk I.P. Cervical insufficiency: diagnosis, clinical management of pregnancy, methods of correction (analytic literature review). *Zdorov'e zhenshhiny.* 2014; 1(87): 41-46.

3. Dubossarskaja Ju.A., Lebedjuk V.V. Optimization of tactics of management of pregnancy to prevent premature birth. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2016; 2(108): 20-27.

4. Veropotveljan N.P., Cehmistrenko I.S., Veropotveljan P.N., Goruk P.S. Modern methods of diagnostics and correction of cervical insufficiency as a cause of habitual miscarriage. Clinical lecture. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny.* 2016; 1(97): 5-13.

5. Kurjak A. Preterm birth – prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnik. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2010; 23(11): 1286-1287.

6. Antipkin Ju.G., Davydova Ju.V. The main directions of development of perinatal medicine. *Reproduktivnaja jendokrinologija.* 2012; 2(4): 5-7.

7. Krut' Ju. Ja., Puchkov V.A. Analysis of perinatal results in premature pregnancy, which was complicated by premature rupture of membranes. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2011; 77(63): 167-169.

8. Veropotveljan P.N., Belaja V.V., Veropotveljan N.P. Current clinical approaches to the treatment of preterm labor. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2014; 3: 78-83.

9. Analysis of mortality rate and consequences of preterm birth: from newborn baby to adult. Part 2 of a series of «Premature birth». *Z turbotoiu pro zhinku.* 2011; 3(24): 26-31.

10. Zhuk S.I., Us I.V., Bykova O.H., Pekhno N.V. Comparative characteristics of different methods of laboratory diagnostics of premature birth. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2015; 5(101): 38-40.

11. Campbell S. «We can't do anything to prevent preterm birth». *Zdorov'e zhenshhiny.* 2014; 2: 17-20.

12. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog. Glob. Health.* 2012; 106(3): 139-140.

13. Kuz'min V. N., Murrieva G.A. The role of nonspecific urogenital infections in the pathogenesis of spontaneous preterm birth. *Lechashhij vrach.* 2013; 6: 60-62.

14. Bicadze V.O., Akin'shina S. V., Hizroeva D.M., Makacarija N.A., Stuleeva N.S., Mackova T.M. Pathogenetic rationale for the use of natural progesterone in obstetric practice. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* 2014; 2: 79-88.

15. Zaporozhan V.N., Gladchuk V.I., Marichereda V.G., Rozhkovskaja N.N. Changes in collagen metabolism in the tissue of the intrauterine septum in women with recurrent pregnancy loss. *Reproduktivnaja jendokrinologija.* 2016; 4(30):32-35.

16. Dodd J.M., Crowther C.A. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Womens Health.* 2009; 1: 73-84.

17. Warren J.E., Silver R.M. Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin. Perinatol.* 2009; 33(5): 308-311.

18. Zarichans'ka H.V. Pregnancy and childbirth in women with cervical insufficiency. *Aktual. pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2013; 2: 110-112.

19. Baskakov P.N., Torsuev A.N., Tarhan M.O., Tatarinova L.A. The actual issues. Correction of isthmio-cervical insufficiency obstetrics and unloading pessary. *Okhorona materynstva ta dytynstva.* 2013; 50-52.

20. Shherbina N.A., Skorbach E.I., Kolomackaja D.V., Muavija Salem Naser Al'maradat. Pregnancy outcomes with conservative and surgical correction of isthmio-cervical insufficiency. *Molodyi vchenyi.* 2014; 7(10): 142-144.

21. Koliesnyk N.M. Dynamics of the cervical concentrations of Pro-inflammatory interleukin-8 in the background of the use of obstetric pessary. *Zdorov'e zhenshhiny.* 2016; 2(108): 65-67.

22. Stepanjan A.V., Dzhobava Je.M., Ljubanskaja S.V., Sudakova G.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Modern approaches to correction of isthmio-cervical

insufficiency. *Tezisy VI Mezhdiscipl. konferencii po akush., perinat., neonatol.* – Spb. 2011: 112-113.

23. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25: 69-79.

24. Konkov D.H., Chernov A.V., Kukuruza I.L. Modern aspects of the study predictors of preterm birth from the perspective of evidence-based medicine. *Visn. morfolohii. Vynnytsia.* 2012; 18(1): 193-197.

25. Zhuk S.I. Effective prevention of preterm birth: from science to practice. *Zhin. likar.* 2013; 1:16-20.

26. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agutelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and meta analysis of individual patient data. *Obstet. Gynecol.* 2012; 206:1-9.

27. Celik E., To M., Gajewska K., Smith G.C.S., Nicolaides K.H. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 31: 549-554.

28. Mincer O.P. The use of correlation and regression analyses in medical research (a first message). *Bil, znebolivannia i intensyva terapii.* 2000; 3: 75-78.

## Роль гормонального и обменного дисбаланса в развитии нарушений обтурационной функции шейки матки и способы его коррекции

И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

В статье представлены результаты исследования эффективности усовершенствованного лечебно-профилактического комплекса с длительной поддержкой беременности микронизированным прогестероном в вагинальной и сублингвальной формах, магния оротата дигидратом, аргинина глутаматом, а также двухэтапной санацией половых путей посредством назначения местной антибактериальной терапии с учетом чувствительности микробных ассоциантов и селективных пробиотиков у беременных с нарушением обтурационной функции шейки матки (ШМ).

**Материалы и методы исследования.** Все беременные с нарушением обтурационной функции ШМ находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». В зависимости от схемы терапии их разделили на две группы. Основную группу составили 38 беременных, которым назначали предложенный усовершенствованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий; группу сравнения – 63 беременных, получавшие общепринятый курс лечения в полном соответствии с клиническим протоколом по акушерской помощи, утвержденным Приказом МЗ Украины от 03.11.2008 г. № 624 «Невынашивание беременности». Механическое восстановление обтурационной способности ШМ выполнялось по показаниям путем проведения серкляжа или введения силиконового цервикального перфорированного пессария (СЦПП). Контрольную группу сформировали 34 беременных с физиологическими свойствами обтурационной функции ШМ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди обследованных с нарушением обтурационной функции шейки матки преобладали перво- (45,5%) и повторнобеременные, рожавшие впервые (65,3%); 76,2% из них имели типичные фенотипические проявления



недифференцированной дисплазии соединительной ткани и 86,8% – инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы. Основными осложнениями беременности были рецидивирующая угроза прерывания беременности (76,2%), плацентарная дисфункция (24,8%), бактериальный вагиноз (20,8%), вагинит (66,3%) и аномальное количество амниотической жидкости (24,8%), частота которых достоверно отличалась от показателей контрольной группы.

Результаты проведенных исследований накануне лечения свидетельствуют о глубоких нарушениях в системе обмена коллагена I типа, микронутриентного статуса и гормонального гомеостаза у этих беременных. Так, в динамике обследований у пациенток с нарушением обтурационной функции ШМ определялись достоверный рост концентрации маркера синтеза коллагена Total P<sub>1</sub>NP (68,15 ± 3,55 нг/мл) при физиологическом среднем значении маркера резорбции соединительной ткани β-CrossLaps (0,390 ± 0,02 нг/мл); синергическое повышение в плазме крови концентрации общего Са (2,60 ± 0,03 ммоль/л) на 17,6%; ионизированного Са (1,39 ± 0,02 ммоль/л) на 25,2% и общего фосфора (1,50 ± 0,02 ммоль/л) на 32,7% при дефиците ионизированного Mg (0,64 ± 0,01 ммоль/л) и снижении содержания K<sup>+</sup> (3,29 ± 0,09 ммоль/л) и Na<sup>+</sup> (127,57 ± 1,72 ммоль/л) соответственно на 20,5 и на 9,7% в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля.

Нарушения гормонального гомеостаза характеризовались снижением почти в 2 раза средней концентрации прогестерона при динамичном росте в пределах гестационной нормы содержания эстрадиола. Уровень стресс-ассоциированных гормонов (кортизол, пролактин) почти в 2 раза превышал соответствующие показатели в группе контроля.

На фоне усовершенствованной терапии у беременных основной группы отмечалось достоверное снижение уровня маркера синтеза коллагена I типа Total P<sub>1</sub>NP (60,05 ± 2,40 нг/мл), рост концентрации ионизированного Mg на 21,5% при одновременном снижении содержания общего (на 6,2%) и ионизированного (на 6,6%) Са до уровня показателей пациенток контрольной группы. Также имели место стабилизация концентрации ионизированного фосфора практически на показателях верхнего предела физиологической нормы (основная группа 1,42 ± 0,02 ммоль/л; группа контроля 1,13 ± 0,06 ммоль/л; группа сравнения 1,50 ± 0,03 ммоль/л; p < 0,05) и восстановление соотношения Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> до показателей группы контроля (34,4 и 34,1 соответственно). Назначение микронизированного прогестерона в сочетании с аргинина глутаматом сопровождалось достоверным ростом концентрации прогестерона в плазме крови до 621,00 ± 15,23 нмоль/л, что достоверно превышало показатели в группе сравнения (454,71 ± 8,05 нмоль/л; p < 0,05) на 36,8% и

не отличалось от таковых в контрольной группе (679,43 ± 6,0 нмоль/л; p < 0,05). У беременных основной группы также наблюдалось снижение биосинтеза стресс-ассоциированных гормонов до показателей гестационной нормы. Устранение нарушений в системе обмена коллагена I типа, микронутриентного статуса и гормонального гомеостаза позволило у 63,2% беременных основной группы применить наиболее безопасный и безболезненный метод консервативной коррекции нарушений обтурационной функции ШМ – СЦПП, а у 28,9% лиц с факторами риска нарушения этой функции, госпитализированных профилактически на доклиническом этапе, – отказаться от использования механических способов восстановления нарушения обтурационной функции ШМ.

В то же время в группе сравнения механическому восстановлению обтурационной функции ШМ подверглись все пациентки: в 22,2% случаев на шейку был наложен серкляж, в 74,6% – введен СЦПП.

**Выводы.** Благоприятное влияние разработанной схемы терапии в основной группе подтверждается уменьшением удельного веса угрожающих преждевременных родов (55,3 против 88,9% в группе сравнения; p < 0,05), плацентарной дисфункции (15,8 против 30,2%; p < 0,05), вагинита (29,0 против 88,9%; p < 0,05), бактериального вагиноза (10,5 против 27,0%; p < 0,05). Это способствовало пролонгированию беременности до срочных родов у 97,4% рожениц основной группы (81,0% в группе сравнения), увеличению средней массы тела новорожденных на 316,0 ± 25,68 г и уменьшению удельного веса детей, родившихся в состоянии асфиксии до 7,9% (20,6% в группе сравнения).

**Ключевые слова:** нарушение обтурационной функции шейки матки, беременность, коллаген I типа, микронутриентный статус, гормональные расстройства.

### **The role of hormonal and metabolic imbalance in the development of impairment of cervix obstructive function and the methods of its correction**

**I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko**

The article presents the results of efficiency evaluation of an advanced complex of preventive and curative interventions in pregnant women with impairment of cervix obstructive function (ICOF) that included a long (34-35 weeks) pregnancy support by the micronized vaginal or sublingual progesterone, saturation with magnesium orotate dihydrate, arginine glutamate and two-step readjustment of the genital tract with consistent use of topical antibacterial therapy and specific probiotic strains.

**Materials and methods.** All pregnant women with ICOF were treated and delivered at the Pathology of Pregnancy and Childbirth Department of SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine». They were combined into 2

groups according to the assigned therapy: the main group consisted of 38 pregnant women who received an advanced complex of preventive and curative interventions; the comparison group included 63 pregnant women who received conventional treatment in full compliance with the clinical protocol on obstetric care, approved by the Order of the Ministry of health of Ukraine from 03.11.2008 № 624 «Miscarriage». A mechanical restoration of the cervix obstructive abilities was carried out when indicated by the overlay of cerclage on the cervix or by the introduction of silicon perforated diaphragm (SPD). The control group was formed by 34 pregnant women with physiological state of the cervix obstructive function.

**The results of the research.** Pregnant women with ICOF were prevailed by the primary pregnant women (45,5%) and multi-gravid pregnant women with the first labor (65,3%); 76,2% of them had a phenotypic manifestation of undifferentiated dysplasia of connective tissue and 86,8% had signs of infectious-inflammatory diseases of the urogenital tract. The leading pregnancy complications were recurrent threatening miscarriage (76,2%), placental dysfunction (24,8%), bacterial vaginosis (20,8%), vaginitis (66,3%) and an abnormal amount of amniotic fluid (24,8%), the frequency of which significantly differed from the control group data.

The results of studies that had been conducted before treatment indicated a high degree of disturbances in collagen type I metabolism, micronutrient status and hormonal homeostasis in these pregnant women. In the dynamics of studies in pregnant women with ICOF there were determined a significant increase in the concentration of marker of collagen synthesis Total P<sub>1</sub>NP (68,15 ± 3,55 ng/ml) with a physiological average value of the resorption marker of connective tissue β-CrossLaps (0,390 ± 0,02 ng/ml), a synergistic increase of plasma concentrations of total Ca (2,60 ± 0,03 mmol/l) by 17,6%, an ionized Ca (1,39 ± 0,05 mmol/l) by 25,2% as well as total phosphorus (1,50 ± 0,02 mmol/l) by 32,7%; an ionized Mg deficit (0,64 ± 0,01 mmol/l), a decrease of concentration of K<sup>+</sup> (3,29 ± 0,09 mmol/l) and Na<sup>+</sup> (127,57 ± 1,72 mmol/l), respectively by 20,5 and 9,7% compared to the same indicators in the control group.

Hormonal homeostasis violations were characterized by the almost twice reduction of an average progesterone concentration with the dynamic growth of estradiol within the boundaries of the gestational period. The concentrations of stress-associated hormones (cortisol, prolactin) were almost by 2 times higher than the corresponding control group figures.

On the background of an advanced therapy in pregnant women of the main group there were determined

a significant reduction in the concentration of marker of collagen type I synthesis Total P<sub>1</sub>NP (60,05 ± 2,40 ng/ml); an increase in the concentration of ionized Mg by 21,5% on the background of simultaneous reduction of total (6,2%) and ionized (6,6%) Ca concentrations to the level of the control group indicators; the stabilization of the concentration of ionized phosphorus were practically on the performance of the upper border of physiological norm (the main group – 1,42 ± 0,02 mmol/l; control group – 1,13 ± 0,06 mmol/l; comparison group – 1,50 ± 0,03 mmol/l; p < 0,05) and the recovery of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio to the levels of the control group (by 34,4 and 34,1 respectively). The inclusion of micronized progesterone in combination with arginine glutamate was accompanied by a significant increase in the progesterone plasma concentration up to 610,00 ± 15,23 nmol/l that significantly exceeds the results in the comparison group of pregnant women (454,71 ± 8,05 nmol/l; p < 0,05) by 36,8% and does not differ from similar indicators of pregnant women in the control group (679,43 ± 6,0 nmol/l; p < 0,05). In pregnant women of the main group a decrease in the biosynthesis of stress-associated hormones up to the gestational norm levels was detected simultaneously. The restoration of disturbances in collagen type I metabolism, in micronutrient status and hormonal homeostasis was the reason that allowed to use the most safe and painless way for ICOF conservative correction in 63,2% of pregnant women of the main group – SPD. And 28,9% of pregnant women with risk factors of ICOF, who were hospitalized at the preclinical stage, were not treated with the mechanical device of ICOF restoring. In the same time a mechanical restoration of the cervix obstructive function was used in all pregnant women in the comparison group: in 22,2% of cases the cervix was imposed by cerclage, and in 74,6% of cases SPD was introduced.

**Conclusions.** A beneficial effect of the improved therapy is confirmed by the reduction of rates of preterm labor (55,3 vs 88,9% in the comparison group; p < 0,05), placental dysfunction (15,8 vs 30,2%; p < 0,05), vaginitis (29,0 vs 88,9%; p < 0,05), bacterial vaginosis (10,5 vs 27,0%; p < 0,05). It has contributed to the pregnancy prolongation to the term birth in 97,4% of pregnant women in the main group (81,0% in comparison group), an increase in the average weight of newborns of this group by 316,0 ± 25,68 g and decreasing of the proportion of newborns with asphyxia at birth up to 7,9% (20,6% in comparison group).

**Keywords:** impairment of cervix obstructive function, pregnancy, collagen type I, micronutrient status, hormonal disorders.