

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

УДК 618.3-06:[618.15-008.8:
577.112]-085:618.146-089.84

ЧЕРНЕГА ВІОЛЕТТА ОЛЕГІВНА
ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-
ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З УРАХУВАННЯМ
МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ЗАПАЛЬНИХ МАРКЕРІВ ПІХВИ У ВАГІТНИХ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня *доктора філософії*.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
Чернега Віолетта Олегівна

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент, Біла В. В.

Київ - 2025

АНОТАЦІЯ

Чернега В. О. Удосконалення результатів лікування істміко-цервікальної недостатності з урахуванням мікробіоценозу та запальних маркерів піхви вагітної. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я». – Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ, 2025.

Дисертацію присвячено питанню оптимізації лікування істміко-цервікальної недостатності (ІЦН). ІЦН є серйозною медичною, а також одночасно соціальною та економічною проблемою. Це серйозне ускладнення вагітності, що характеризується передчасним ослабленням і розширенням шийки матки, що призводить до підвищеного ризику передчасних пологів. У дослідженні, що було проведене в КНП «Перинатальний центр м. Києва», взяла участь 181 вагітна жінка: 141 з діагнозом ІЦН (яких далі було розподілено на групи в залежності від отриманого лікування:

- Група 1А, що отримала лікування у вигляді вагінальних суппозиторіїв прогестерону
- Група 1Б, яким накладали цервікальний шов за допомогою плетеного шовного матеріалу
- Група 1В, яким накладали цервікальний шов за допомогою монофіламентного шовного матеріалу
- Група 1Г, яким було встановлено акушерський песарій та
- 40 здорових породіль, які склали контрольну групу (група 2).

Основними завданнями цього дослідження були визначення найбільш ефективних стратегій лікування ІЦН та вивчення впливу різних методів лікування на мікробіом піхви та імунну відповідь організму.

У рамках дисертаційної роботи проведено детальний аналіз різних факторів ризику розвитку ІЦН:

- Медичний анамнез: включав ретельне вивчення віку учасниць, загальної історії хвороби, гінекологічного анамнезу та результатів попередніх вагітностей.
- Поточна вагітність: було ретельно задокументовано всі ускладнення, що виникали під час поточної вагітності, такі як загроза викидня, патології плаценти, інфекції та інші проблеми зі здоров'ям. Дослідження також включало дані рутинних лабораторних аналізів, проведених під час вагітності, включаючи загальний аналіз крові та сечі.
- Результати лікування: Ефективність різних підходів до ведення ІЦН оцінювали шляхом аналізу частоти скарг пацієнток, стану мікробіому піхви, імунологічного локального статусу, термінів пологів, ускладнень у пологах з боку породіль, а також комплексної оцінки стану здоров'я новонароджених.
- Імунологічна відповідь: Вимірювали рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у цервікальному слизу. Ці інтерлейкіни, що вказують на запалення, дали важливу інформацію про те, як імунна система організму реагує на ІЦН та різні методи лікування, що застосовувалися в дослідженні.
- Мікробіом піхви: було вивчено склад вагінального мікробіому за допомогою методів бактеріоскопії та бактеріологічного аналізу. Ця оцінка мала на меті пролити світло на те, як різні підходи до лікування ІЦН можуть потенційно змінити делікатний баланс мікроорганізмів у піхві - фактор, який може суттєво вплинути на загальний стан здоров'я вагітної та власне перебіг вагітності.

Основні висновки дослідження

В рамках дисертаційного дослідження було зроблено кілька важливих висновків, які сприяють розумінню факторів ризику, патогенезу, та оптимальних методів лікування ІЦН:

- Значущі фактори ризику розвитку ІЦН: Дослідження виявило кілька найважливіших факторів ризику, пов'язаних з підвищеною ймовірністю розвитку ІЦН. Ці фактори включають
 - Наявність в анамнезі запальних захворювань органів малого тазу
 - Попередня травма шийки матки, часто пов'язана з такими процедурами, як конізація шийки матки
 - Втрати попередніх вагітностей, що включають як викидні, завмерлі вагітності
 - Ці спостереження узгоджуються з існуючими медичними знаннями щодо факторів ризику розвитку ІЦН.
- Порівняння лікування: в рамках дослідження порівнювали чотири різні підходи до лікування ІЦН: прогестерон у вигляді вагінального супозиторію, цервікальний серкляж з використанням плетеного та монофіламентного шовного матеріалу, та акушерський песарій.
- Порівняльний аналіз цих методів лікування показав наступне:
 - Монофіламентний цервікальний шов виявився найсприятливішим варіантом лікування: Порівняно з плетеним шовним матеріалом та використанням песаріїв, застосування монофіламентного шовного матеріалу асоціювалося з менш вираженою запальною реакцією та тенденцією до покращення загальних результатів вагітності. Це свідчить про те, що вибір шовного матеріалу для цервікального шва може суттєво впливати на ефективність лікування.
 - Прогестерон продемонстрував багатообіцяючі результати: Застосування вагінального прогестерону показало позитивні

результати щодо пролонгації вагітності, не спричиняючи значних змін у складі вагінального мікробіому та локальній імунній відповіді.

- Песарії показали найменш сприятливі результати: Песарій, хоча і вважається неінвазивним втручанням, послідовно давав найменш сприятливі результати по всьому спектру параметрів, розглянутих у дослідженні.
- Вплив на імунологічні та мікробіологічні показники: Було показано, що вибір методу лікування ІЦН має чіткий вплив на специфічні імунологічні та мікробіологічні показники. Зокрема:
 - Підвищена запальна реакція при застосуванні песарію та плетеного шовного матеріалу: Застосування песарію та використання плетеного шовного матеріалу для цервікального шва були пов'язані з найбільш значним підвищенням рівня ІЛ-6. Це свідчить про те, що ці втручання можуть викликати сильнішу запальну реакцію в організмі, потенційно сприяючи менш сприятливому перебігу вагітності.
 - Монофіламентний шовний матеріал показав більш сприятливий профіль: його використання було пов'язане з мінімальним суб'єктивним дискомфортом, про який повідомляли вагітні жінки, відсутністю негативного впливу вагінальний мікробіом та порівняно нижчими рівнями прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та ІЛ-8. Ці дані свідчать про те, що монофіламентний шовний матеріал має більш "інертну" природу, мінімізуючи порушення локального імунного балансу організму і здорового мікробного середовища піхви, що потенційно сприяє більш здоровому перебігу вагітності.

Висновки та рекомендації:

Нами було виконано всі завдання, що були поставлені перед цим дослідженням. Дослідивши анамнез жінок з ІЦН, ми визначили, що у них, на відміну від здорових породіль, суттєво більше викиднів (44.57% проти 8.22%), випадків завмирання вагітності (12.36% проти 2.74%), запальних захворювань органів малого тазу (36.17% проти 25%), випадків хірургічних маніпуляцій на шийці матки (63.83% проти 30%) в анамнезі. Щодо поточної вагітності, то в цієї когорти пацієнток частіше діагностується патологія плаценти (14.89% проти 7.5%), вагініти (15.6% проти 5%), бактеріурія (9.22% проти 5%), лейкоцитоз у мазку вагінальних виділень (20.57% проти 12.5%).

Вивчивши мікробіоценоз піхви у жінок з ІЦН в залежності від виду лікування, ми прийшли до висновку, що найгірші результати згідно обраних нами критеріїв відповіді організму вагітної на лікування показала група песарію. Прогестерон, як і серкляж монофіламентним шовним матеріалом не викликав підвищення частоти ідентифікації умовно-патогенної мікрофлори у піхві та не спричиняв суттєвого дискомфорту. Серкляж плетеним шовним матеріалом показав дещо кращий результат за песарій, проте гірший за прогестерон та монофіламентний шов.

Очікувано, що при дослідженні рівня цитокінів, котрі вказують на вираженість запального процесу, наші знахідки щодо клінічної та лабораторної оцінки відповіді організму вагітних на лікувальні методики підтвердились. При порівнянні рівнів ІЛ-6 всередині груп на початку та в кінці лікування найбільш прозапальними виявились песарій та плетений шов (58.816 пг/мл проти 76.134 пг/мл для групи плетеного шва, та 72.556 пг/мл проти 96.617 пг/мл для групи песарію). При порівнянні рівнів ІЛ-8 всередині груп на початку та в кінці лікування найбільш прозапальними виявились песарій та плетений шов (2606.509 пг/мл проти 3812.406 пг/мл для групи плетеного шва, та 3109.173 пг/мл проти 4134.091 пг/мл для групи песарію). Що стосується динаміки зміни рівня ІЛ-6 та ІЛ-8, менший рівень, а отже, і менш виражену запальну реакцію спровокували

прийом прогестерону та накладення серкляжу монофіламентним шовним матеріалом.

І нарешті, проаналізувавши вплив лікувальної методики на перебіг пологів та стан новонароджених, нами було знайдено сигнали щодо ранішого терміну розродження у групі песарію (лише 2.86% пологів на > 37 тижні гестації), а також тенденцію до достовірності при порівнянні плетеного та монофіламентного швів (32.26% проти 20.51%). Що стосується частоти ускладнень з боку новонароджених, то вона була низькою в усіх групах, що, зважаючи на малі вибірки, не дозволяє говорити про наявність впливу виду лікування на морбідність новонароджених.

Результати нашої роботи підкреслюють необхідність переоцінки сучасних стандартних підходів до лікування ІЦН. Результати дослідження переконливо свідчать на користь зміни клінічної практики в бік пріоритетного використання монофіламентного шовного матеріалу для цервікального шва та застосування вагінального прогестерону. Дослідження надає переконливі докази того, що ці методи пропонують безпечніший і потенційно ефективніший шлях лікування ІЦН, що в кінцевому підсумку призводить до покращення результатів вагітності. Дослідження особливо підкреслює важливість ретельного підходу до вибору типу шовного матеріалу, що використовується при цервікальному шві. Представлені докази вказують на те, що монофіламентний шовний матеріал є кращим вибором через його здатність мінімізувати запалення, зменшити дискомфорт, який відчують вагітні жінки, і більш сприятливий перебіг вагітності.

Отже, в підсумку наша дисертаційна робота дає цінну інформацію про складний взаємозв'язок між ІЦН, різними стратегіями лікування, імунною відповіддю організму під час вагітності, а також вагінальним мікробіомом. Дослідження значно поглиблює наше розуміння ІЦН та надає науково обґрунтовані рекомендації, які мають потенціал трансформувати клінічне лікування цього складного і часто непростого ускладнення вагітності.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, лікування, прогестерон, цервікальний шов, мікроорганізми, мікробіоценоз піхви, акушерський песарій, перинатальні наслідки, коротка шийка матки, невиношування, інтерлейкін- 6, інтерлейкін - 8, бактеріологічне дослідження, вагітність.

SUMMARY

Chernega V. O. Improvement of the results of treatment of isthmio-cervical insufficiency considering the microbiome and inflammatory markers of the vagina of a pregnant woman.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 “Medicine” in the field of knowledge 22 “Health care.” - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the issue of optimizing the treatment of cervical insufficiency (CI). CI is a serious medical, as well as social and economic problem. It is a serious complication of pregnancy characterized by premature weakening and dilation of the cervix, which leads to an increased risk of preterm labor. The study, conducted at the Kyiv Perinatal Center, involved 181 pregnant women: 141 diagnosed with CI (who were further divided into groups depending on the treatment received):

- Group 1A treated with progesterone vaginal suppositories
- Group 1B, who underwent cervical suturing using braided suture material
- Group 1C, who underwent cervical suturing using monofilament suture material
- Group 1D, who had an obstetric pessary and
- 40 healthy pregnant women who made up the control group (group 2).

The main objectives of this study were to determine the most effective strategies for treating CI and to study the effect of different treatments on the vaginal microbiome and the body's immune response.

This dissertation provides a detailed analysis of various risk factors for the development of CI:

- Medical history: included a thorough study of the participants' age, general medical history, gynecological history, and previous pregnancies.
- Current pregnancy: All complications that occurred during the current pregnancy, such as threatened miscarriage, placental abnormalities, infections, and other health problems, were carefully documented. The study also included data from routine laboratory tests performed during pregnancy, including complete blood count and urinalysis.
- Treatment results: The effectiveness of different approaches to the management of CI was evaluated by analyzing the frequency of patient complaints, the state of the vaginal microbiome, immunological local status, timing of delivery, complications in labor on the part of the woman in labor, and a comprehensive assessment of the health of newborns.
- Immunological response: The levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in cervical mucus were measured. These interleukins, which indicate inflammation, provided important information about how the body's immune system responds to CI and the various treatments used in the study.
- Vaginal microbiome: The composition of the vaginal microbiome was studied using bacterioscopy and bacteriological analysis. This assessment aimed to shed light on how different approaches to treating CI can potentially alter the delicate balance of microorganisms in the vagina, a factor that can significantly affect the overall health of the pregnant woman and the course of pregnancy.

The main findings of the study

The dissertation study has made several important findings that contribute to the understanding of risk factors, pathogenesis, and optimal treatment of CI:

- Significant risk factors for the development of CI: The study identified several of the most important risk factors associated with an increased likelihood of developing a CI. These factors include
 - History of inflammatory diseases of the pelvic organs
 - Previous cervical trauma, often associated with procedures such as cervical conization
 - Losses of previous pregnancies, including both miscarriages and stillbirths
 - These observations are consistent with existing medical knowledge about the risk factors for the development of CI.
- Comparison of treatments: the study compared four different approaches to the treatment of CI: progesterone in the form of a vaginal suppository, cervical suturing using braided and monofilament suture material, and obstetric pessary.
- A comparative analysis of these treatments showed the following:
 - Monofilament cervical suture proved to be the most favorable treatment option: Compared to braided suture and pessary use, monofilament suture was associated with a less severe inflammatory response and a trend toward improved overall pregnancy outcomes. This indicates that the choice of suture material for cervical suturing can significantly affect the effectiveness of treatment.
 - Progesterone has shown promising results: The use of vaginal progesterone has shown positive results in prolonging pregnancy without causing significant changes in the vaginal microbiome and local immune response.
 - Pessaries showed the least favorable results: Pessaries, although considered a non-invasive intervention, consistently produced the least favorable results across the full range of parameters examined in the study.

- Impact on immunological and microbiological parameters: The choice of treatment for CI has been shown to have a clear impact on specific immunologic and microbiologic parameters. In particular:
 - Increased inflammatory response with the use of pessaries and braided sutures: The use of pessaries and the use of braided suture material for cervical suturing were associated with the most significant increases in IL-6 levels. This suggests that these interventions may trigger a stronger inflammatory response in the body, potentially contributing to a less favorable pregnancy outcome.
 - Monofilament sutures showed a more favorable profile: their use was associated with minimal subjective discomfort reported by pregnant women, no negative impact on the vaginal microbiome, and relatively lower levels of proinflammatory cytokines such as IL-6 and IL-8. These data indicate that monofilament sutures are more "inert" in nature, minimizing disruption of the body's local immune balance and healthy vaginal microbial environment, potentially contributing to a healthier pregnancy.

Conclusions and recommendations:

We have fulfilled all the objectives of this study. Having studied the anamnesis of women with CI, we determined that, in contrast to healthy pregnant women, they have significantly more miscarriages (44.57% vs. 8.22%), cases of stillbirth (12.36% vs. 2.74%), pelvic inflammatory diseases (36.17% vs. 25%), and cases of cervical surgery (63.83% vs. 30%) in their history. As for the current pregnancy, this cohort of patients is more likely to be diagnosed with placental pathology (14.89% vs. 7.5%), vaginitis (15.6% vs. 5%), bacteriuria (9.22% vs. 5%), leukocytosis in the vaginal discharge smear (20.57% vs. 12.5%).

Having studied the vaginal microbiome in women with UTI depending on the type of treatment, we concluded that the worst results according to the criteria of the pregnant woman's response to treatment were shown by the pessary group. Progesterone, like monofilament suturing, did not cause an increase in the frequency of identification of opportunistic microflora in the vagina and did not cause significant discomfort. Braided sutures showed slightly better results than pessary, but worse than progesterone and monofilament sutures.

It was expected that when studying the level of cytokines that indicate the severity of the inflammatory process, our findings regarding the clinical and laboratory assessment of the response of the body of pregnant women to therapeutic techniques were confirmed. When comparing IL-6 levels within the groups at the beginning and end of treatment, pessary and braided suture were the most proinflammatory (58.816 pg/ml vs. 76.134 pg/ml for the braided suture group, and 72.556 pg/ml vs. 96.617 pg/ml for the pessary group). When comparing the levels of IL-8 within the groups at the beginning and end of treatment, the pessary and braided suture groups were the most proinflammatory (2606.509 pg/ml vs. 3812.406 pg/ml for the braided suture group, and 3109.173 pg/ml vs. 4134.091 pg/ml for the pessary group). With regard to the dynamics of changes in IL-6 and IL-8 levels, a lower level, and therefore a less pronounced inflammatory reaction, was provoked by progesterone administration and suturing with monofilament suture material.

Finally, after analyzing the effect of the treatment technique on the course of labor and the condition of newborns, we found signals of an earlier delivery in the pessary group (only 2.86% of deliveries at > 37 weeks of gestation), as well as a trend toward significance when comparing braided and monofilament sutures (32.26% vs. 20.51%). As for the incidence of neonatal complications, it was low in all groups, which, given the small samples, does not allow us to speak about the influence of the type of treatment on the morbidity of newborns.

The results of our work emphasize the need to reassess current standard approaches to the treatment of ICI. The results of the study strongly support a change in clinical practice towards the priority use of monofilament sutures for cervical suturing and the use of vaginal progesterone. The study provides strong evidence that these methods offer a safer and potentially more effective way to treat CI, ultimately leading to improved pregnancy outcomes.

The study particularly emphasizes the importance of careful consideration of the type of suture material used in cervical suturing. The evidence presented indicates that monofilament suture material is the preferred choice due to its ability to minimize inflammation, reduce discomfort experienced by pregnant women, and a more favorable pregnancy outcome.

In summary, our thesis provides valuable insights into the complex relationship between CI, various treatment strategies, the immune response during pregnancy, and the vaginal microbiome. The study significantly advances our understanding of CI and provides evidence-based recommendations that have the potential to transform the clinical management of this complex and often challenging pregnancy complication.

Key words: isthmic-cervical insufficiency, preterm labor, treatment, progesterone, cervical suture, microorganisms, microbiocenosis of the vagina, obstetric pessary, perinatal consequences, short cervix, miscarriage, interleukin - 6, interleukin - 8, bacteriological examination, pregnancy.

Список публікацій здобувача:

1. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary. *Reproductive Health of Woman*, 7, 55–60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601> (Категорія А)
2. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Cervical insufficiency after timely childbirth—What went wrong? *UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN*, 6(169), 13–19. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.169.13> (Категорія А)
3. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2024). Type of suture material for cervical cerclage: The lost puzzle piece of isthmic-cervical insufficiency treatment. *UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS*, 3(99), 38–45. [https://doi.org/10.15574/PP.2024.3\(99\).3845](https://doi.org/10.15574/PP.2024.3(99).3845) (Категорія Б)
4. Chernega, V., Bila, V., & Zahorodnia, O. (2024). Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 149(3), 58–65. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65) (Категорія Б)

Апробація матеріалів дослідження:

1. Конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» (24-25.05.2023, 14-15.05.2024)
2. Міжнародна наукова конференція «Innovations in medicine: achievements of domestic and foreign representatives», Польща (04.04.2024).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (огляд літератури)	
1.1 Сучасні погляди на поширеність, етіологію та патогенез істміко-цервікальної недостатності	23
1.2 Сучасні підходи до діагностики та лікування істміко- цервікальної недостатності	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Матеріали дослідження	53
2.2 Методи дослідження	58
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ ГРУП	
3.1 Соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез обстежених вагітних	63
3.2 Особливості перебігу даної вагітності у обстежених пацієнток.	77
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
4.1 Результати загально-клінічних методів дослідження	82
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ІЦН	
5.1 Бактеріологічні та бактеріоскопічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН.....	89
5.2 Імунологічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН.....	104
5.3 Клінічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН...	110
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	115

ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130
ДОДАТОК А	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists, Американський коледж акушерів-гінекологів

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Асоціація наукових медичних спільнот Німеччини

EAPM – Європейська асоціація перинатальної медицини, European Association of Perinatal Medicine

FIGO – Міжнародна федерація акушерів-гінекологів, International Federation of Gynaecology and Obstetrics

NICE – Національний інститут охорони здоров'я та покращення якості медичної допомоги Великобританії, National Institute for Health and Care Excellence

ТІМП – тканинний інгібітор металопротеїназ

АП – акушерський песарій

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВШК – внутрішньошлунковий крововилив

ДЦК – дилатація цервікального каналу

ЕЦМ – Екстрацелюлярний матрикс

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

ЛПС – ліпополісахариди

МКФ – макрофагальний колонієстимулюючий фактор

ММП – матрична металопротеїназа

МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення

ПП – передчасні пологи

ПЧ – протромбіновий час

ТЧ – тромбіновий час

ФНП – фактор некрозу пухлини

ЦВВ – цервіко-вагінальні виділення

ШМ – шийка матки

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).

Передчасні пологи (ПП) є одним з найактуальніших питань акушерства та неонатології, адже воно є основною причиною малюкової захворюваності та смертності, не дивлячись на значний розвиток науки у цій галузі. Передчасне народження дітей є також значною соціальною та економічною проблемою.

Однією з основних причин передчасних пологів у другому триместрі вагітності є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Це нездатність шийки матки забезпечувати нормальний перебіг вагітності за відсутності скорочень матки чи проявів початку пологової діяльності у другому триместрі (Roman et al., 2016).

Близько 1% всіх вагітностей ускладнюються ІЦН. Ця патологія є причиною близько 20% всіх випадків втрати вагітності у другому триместрі. Враховуючи, що кількість пологів в Україні за 2021 рік склала 243 302 випадки, а частота передчасних пологів - 8665 (згідно даних центру медичної статистики МОЗ України), то близько 2500 жінок мали ІЦН, і 1773 дитини народилось передчасно саме через цю проблему вагітності. Така статистика вказує на необхідність приділяти більше уваги профілактиці невиношування вагітності та своєчасному лікуванню в боротьбі за зниження перинатальної смертності.

У літературі описані різні методи корекції ІЦН та жоден із них не має достатньої ефективності, тому навіть вибір методу лікування часто суперечливий. Тим не менше ми маємо надати вагітним жінкам допомогу, пояснити ризики та описати переваги того чи іншого методу. Також важливим завданням клініцистів є не тільки своєчасне симптоматичне лікування тієї чи іншої нозології, а і власне, який наслідок на організм принесуть наші інтервенції. Чи правильним є емпіричне призначення лікування, без належних на те показів?

В останніх дослідженнях все більше наголошується важливість взаємозв'язку біоценозу пологових шляхів породіллі з перебігом вагітності та раннього

післяпологового періоду новонародженого (Di Paola et al., 2020; Gerson et al., 2020; Kindinger et al., 2016).

Що стосується профілактики передчасних пологів та лікування істміко-цервікальної недостатності, то світова спільнота досить суперечлива. Існує декілька методів корекції істміко-цервікальної недостатності: консервативні та хірургічні. Кожен із них має як свої переваги та недоліки. Підтвердженням того, наскільки неоднозначними є докази на користь різних лікувальних методик є те, що у численних клінічних настановах від різних міжнародних акушерсько-гінекологічних спільнот надаються різні рекомендації. Ця різниця наскільки виражена, що єдине, в чому всі рекомендації дійшли консенсусу, є те, що вагітним з нормальною довжиною шийки матки без втрат вагітностей в анамнезі не рекомендується проводити жодних інтервенцій (Putora et al., 2022).

Наприклад, використання вагінального прогестерону для лікування ІЦН, має досить багато переконливих даних. R. Romero зі співавторами (Romero et al., 2022) вивчав роль прогестерону для попередження повторних передчасних пологів. У висновках останнього мета-аналізу було показано, що немає переконливих даних, які підтверджують використання вагінального прогестерону для запобігання передчасних пологів або для покращення перинатальних наслідків при одноплідній вагітності із спонтанними передчасними пологами в анамнезі.

Існує ще один метод корекції, який широко використовується в Україні – акушерський песарій, має багато суперечливих даних. В останніх опублікованих досліджень (Conde-Agudelo et al., 2020) щодо використання акушерського песарію при короткій шийці у вагітних двійнею дійшли до висновку, що песарій знижує частоту передчасних пологів. Проте, за даними пізніших досліджень (Sanchez-Ramos & Lin, 2022), ці результати є невірогідними. Та навіть більше, інші джерела вказують на підвищений ризик передчасних пологів та несприятливі перинатальні наслідки при використанні песарію у вагітних двійнею з довжиною шийки матки менше 25 мм (Grobman et al., 2021).

Важливою частиною профілактики та лікування ІЦН є накладання циркулярного шва, або, як його ще називають, серкляжу, на шийку матки.

Світові науковці вважають, що така хірургічна маніпуляція є високоефективною, але в терміні вагітності 16-24 тижні. Існує досить багато переконливих робіт про ефективність цього методу. Наприклад, дані за 2022 рік американського журналу акушерства та гінекології показують, що 60% жінок, котрим було накладено шов на шийку, з урахуванням терміну, анамнезу, та факторів ризику вдалося уникнути передчасних пологів (“ACOG Practice Bulletin No.142,” 2014). При цьому в літературі не висвітлено належним чином питання, яким саме типом шовного матеріалу потрібно проводити накладання циркулярного шва на шийку матки. Kindinger зі співавторами (Kindinger et al., 2016) показав, що плетений шов індукує запальний процес у шийці матки. Тому нами було поставлено за мету також дати відповідь на запитання, чи буде монофіламентний шовний матеріал більш інертним чи менше індукуватиме запальний процес у пологових шляхах вагітних.

Попри численні дослідження та мета-аналізи, що їх узагальнюють, конкретні докази переваг застосування циркулярного шва чи акушерського песарію для лікування ІЦН в гестаційні терміни 24-28 тижнів відсутні. Вищезазначене диктує необхідність вивчення чинників, що визначають ефективність тої чи іншої методики з точки зору пролонгування вагітності та попередження перинатальних ускладнень. Серед них доцільно розглянути особливості біоценозу піхви та локального цитокінового статусу, адже від цих факторів залежить успішність лікування ІЦН.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Перинатально-материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601) виконана на

кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження – Зниження перинатальної смертності та неонатальної захворюваності шляхом удосконалення лікування ІЦН в 22-28 тижнів за рахунок дослідження маркерів запального процесу піхви.

Завдання дослідження:

1. Дослідити анамнез жінок з ІЦН.
2. Вивчити особливості мікробіоценозу піхви у жінок з ІЦН залежно від застосовуваного методу лікування: хірургічного (песарій, серкляж з використанням плетеного або монофіламентного шовного матеріалу) або консервативного терапевтичного методу з використанням прогестерону вагінально.
3. Дослідити вміст про- та протизапальних цитокінів в цервікальному слизі у жінок із ІЦН в залежності від методів корекції.
4. Вивчити перебіг пологів у жінок із ІЦН залежно від застосовуваного методу лікування.
5. Проаналізувати стан новонароджених від матерів із ІЦН із різними типами лікування.

Об'єкт дослідження – перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду у пацієнток з істміко-цервікальною недостатністю, а також стан новонароджених від матерів з ІЦН.

Предмет дослідження: результати мікроскопічного та мікробіологічного дослідження біоценозу піхви, концентрація прозапальних інтерлейкінів у цервікальному слизі, термін розродження, частота передчасних пологів, частота ускладнень у породіль та новонароджених.

Матеріали та методи дослідження.

Обстежено 181 пацієнтку в умовах КНП «Перинатальний центр м. Києва», розподілених на наступні групи :

- 1А група – 36 вагітних з ІЦН, яким проводили лікування за допомогою вагінального прогестерону в дозі 200 мг;
- 1Б група – 39 вагітних з ІЦН, яким було накладено шов з використанням плетеного шовного матеріалу;
- 1В група – 31 вагітна з ІЦН, яким накладено циркулярний шов з використанням монофіламентного шовного матеріалу;
- 1Г група – 35 жінок в гестаційному терміні 22-28 тижнів, яким коригують ІЦН встановленням акушерського песарію перфорованого типу Arabin;
- 2 група, контрольна група – 40 жінок з неускладненим перебігом вагітності.

Методи дослідження:

- 1) Загальноклінічні (збір анамнезу, анкетування);
- 2) Бактеріологічні (мікроскопія урогенітальних виділень, бактеріологічний посів із піхви в терміні 22 -30 тижнів вагітності та при завершенні лікування);
- 3) Імунологічні (дослідження інтерлейкінів 6, 8 у цервікальному слизі в терміні 24 -30 тижнів вагітності та при завершенні лікування);
- 4) Інструментальні (ультразвукове дослідження, кардіотокографія);
- 5) Статистичні – для підтвердження статистичної вірогідності отриманих результатів заплановано використання наступних методів: для порівняння поширеності ознак в групах буде використано t-критерій Стьюдента, для порівняння кількісних значень концентрацій інтерлейкінів – U-критерій Мана-Уїтні. Для порівняння параметрів всередині груп та між групами – χ^2 та тест Вілкоксона.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше показано особливості імунологічного балансу та біоценозу піхви із різними методами корекції ІЦН та з урахуванням факторів, які можуть на нього впливати.
2. Встановлено закономірності щодо методів лікування ІЦН та їх наслідків для вагітних та новонароджених.
3. Вперше досліджено вплив типу шовного матеріалу, що застосовується при серкляжі на результати вагітності.
4. Обґрунтовано використання монофіламентного шовного матеріалу при проведенні серкляжу.

Практичне значення отриманих результатів. В роботі удосконалено лікувальні підходи до ведення пацієнток із ІЦН. Доведено доцільність використання монофіламентного шовного матеріалу при проведенні серкляжу. Показано, що рівень прозапальних інтерлейкінів може виступати предиктором запальних ускладнень з боку матері та новонародженого. Результати дослідження будуть використанні в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології, в практиці закладів охорони здоров'я, а саме в жіночих консультаціях, акушерських відділеннях, які зустрічаються із даною патологією.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто брав участь у відборі пацієнтів для дослідження, плануванні дисертаційного дослідження, його виконанні: проведенні огляду вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дослідження, аналізі та статистичній обробці матеріалів, брав участь у виконанні лабораторно-інструментального дослідження, включаючи ультразвукове. Проводив динамічне спостереження за пацієнтами, оцінюючи результати вагітності. Автором самостійно проведено статистичну оцінку отриманих даних. Здобувачем написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології, та неонатології

післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2022, 2023, 2024), та на конференціях «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» (2023, 2024), а також у міжнародній науковій конференції «Innovations in medicine: achievements of domestic and foreign representatives», Польща (2024).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику роботи КНП «Перинатальний центр м. Києва». Основні результати дослідження використовують також в методичній роботі кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 роботи у фахових виданнях України, із них 2 - в журналах категорії А (Scopus), та 2 публікації у виданнях категорії Б.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 164 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Робота ілюстрована 20 рисунками та 58 таблицями. Список літератури налічує 150 найменувань, з них 150 іноземних джерел та займає 23 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на поширеність, етіологію та патогенез істміко-цервікальної недостатності.

Передчасні пологи з народженням дітей з екстремально низькою масою тіла є важливою медико-соціальною та демографічною проблемою з високими показниками ускладнень, інвалідизацією та перинатальною смертністю (Biggio, 2020; Raju et al., 2014).

Перинатальна смертність складає 60-70 % у передчасно народжених дітей, а діти, які вижили часто мають пожиттєві захворювання нервової системи. Новонароджені, що народилися передчасно, мають високий ризик ускладнень, що перш за все пов'язано з незрілістю органів та систем, а також тяжкими розладами центральної нервової системи, такими як дитячий церебральний параліч (Torchin & Ancel, 2016).

Шийка матки виконує одну з найважливіших функцій протягом усієї вагітності - анатомічну герметизацію порожнини матки. Зміна її структури призводить до серйозних ускладнень, зокрема невиношування вагітності та передчасних пологів (ПП) (Roman et al., 2016; Vink & Myers, 2018).

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є однією з основних причин звичного невиношування вагітності (El Nachem et al., 2017). Вона може стати серйозною перешкодою для народження здорової дитини та гладкого перебігу післяпологового періоду без ускладнень для матері та новонародженого.

Не зважаючи на те, що поняття ІЦН вперше було описано в англomовній літературі у 1678 році (Althuisius & Dekker, 2005), навіть на сьогодні у значній мірі серед рекомендацій провідних світових асоціацій спеціалістів з акушерства та гінекології є багато суперечливих даних (Putora et al., 2022).

Згідно Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG), ІЦН – це нездатність шийки матки утримувати вагітність у другому триместрі за відсутності клінічних переймів, пологової діяльності або того й іншого (“ACOG Practice Bulletin No.142,” 2014).

Це характеризується порушенням її цілісності, зміною форми, довжини, замикальної здатності цервікального каналу, що зрештою призводить до нездатності утримувати плід у порожнині матки і втрати вагітності (Ville & Rozenberg, 2018)

Клінічно значуща ізольована цервікальна недостатність зустрічається приблизно в 1-2% усіх вагітностей, але пов'язана з 5-20% випадків втрати вагітності в другому триместрі (Roman et al., 2016). Однак, як один із факторів у складному контексті передчасних пологів, цей стан зустрічається набагато частіше. За деякими даними, до 40% викиднів у II триместрі вагітності зумовлені істміко-цервікальною недостатністю (Robertson et al., 2016).

Епідеміологічні дослідження свідчать про приблизну частоту 0,5% в загальній акушерській популяції та 8% у жінок з попередніми викиднями в другому триместрі в анамнезі. Повідомлялося про широку варіабельність частоти випадків цервікальної недостатності, що, ймовірно, пов'язано з реальними біологічними відмінностями серед досліджуваних популяцій, критеріями, які використовуються для встановлення діагнозу, та різницею у підходах до діагностики між лікарями загальної практики та спеціалізованими медичними центрами (Thakur & Mahajan, 2024).

Шийка матки виконує роль фізичного та імунологічного захисника, який перешкоджає потраплянню мікроорганізмів з піхви в порожнину матки. Протягом вагітності шийка матки зазнає ремоделювання. Від початку вагітності до кінця третього триместру залишається твердою і закритою, а потім розм'якшується та відкривається, щоб забезпечити проходження плода через природні пологові шляхи. Ремодельовання відбувається в терміни доношеної вагітності. Ремодельовання шийки матки пов'язане з підвищеною судинною проникністю, виробленням запальних цитокінів і ферментів, що руйнують колаген, лейкоцитарною інфільтрацією та активацією протеази, що призведе до подальшого руйнування колагену в шийці матки. Цитокіни та хемокіни, що виділяються клітинами шийки матки, залучають і стимулюють прозапальні клітини та протимікробні фактори для знищення інвазивних патогенів (Yellon, 2020). Такі функції шийки матки частково регулюються білками з'єднання, які герметизують міжклітинний простір. У дослідженнях на мишах білки щільних з'єднань, такі як клаудин 1 і 2 та десмоглейн, зазнають часових змін під час вагітності. Ці білки регулюються і формують бар'єр в шийці матки, який запобігає висхідній інфекції по репродуктивному тракту (Tantengco & Menon, 2022). Шийка матки може протистояти мікробним ураженням завдяки численним бар'єрам (механічні бар'єри: щільні з'єднання, які ущільнюють епітеліальний шар шийки матки і ШМ, що блокують проникнення патогенних мікроорганізмів у порожнину матки; хімічні бар'єри: вироблення АМП і протизапальних цитокінів, які борються з інфекцією і можуть призупиняти запалення; імунологічні бар'єри: вроджені та адаптивні імунні реакції шийки матки), які захищають шийку матки і збалансовують вплив інфекції та запалення (Vink & Mourad, 2017; Yellon, 2020). Одним з найважливіших факторів дозрівання шийки матки перед пологами є концентрація ІЛ-8 в цервікальному слизі. ІЛ-8 належить до прозапального типу інтерлейкінів.

Підвищення його рівня в секреті залоз шийки матки є незалежним прогностичним фактором для ПП (Fang et al., 2023a; Sennström et al., 1997).

У результаті проведених в останні роки досліджень було встановлено, що в основі недостатності шийки матки можуть бути два основні чинники: анатомічний (вроджений та набутий), і функціональний (Romero & Lockwood, 2009). Анатомічна ІЦН, як правило, є результатом посттравматичних змін шийки матки. Найчастіше ця патологія спостерігається у жінок репродуктивного віку після інструментальних методів діагностики та лікування патології шийки матки, що супроводжуються механічним розширенням цервікального каналу, а також травми шийки матки під час пологів (Callejas et al., 2020; Hamou et al., 2020). За даними літератури, травма шийки матки відбувається частіше вже під час перших пологів (Thakur & Mahajan, 2024). Причини функціональної ІЦН вивчені недостатньо, проте відомо, що певну роль у її розвитку відіграє подразнення α -рецепторів і гальмування β -рецепторів. За гіперестрогенії збільшується чутливість і активація α -рецепторів, що призводить до скорочення шийки матки і розширення цервікального каналу. При збільшенні концентрації прогестерону збільшується чутливість β -рецепторів, і структурних змін у шийці матки не спостерігається. Можливий розвиток ІЦН унаслідок пропорційних порушень між сполучнотканинними та м'язовими волокнами шийки матки. У цьому разі вміст м'язової тканини може зростати до 50 % (за норми до 15 %), що неминуче призводить до передчасного розм'якшення шийки матки (Romero & Lockwood, 2009; Tantengco & Menon, 2020). Унаслідок ендокринних порушень функціональна ІЦН часто трапляється у пацієнток із гіперандрогенією (Feigenbaum et al., 2012; Wang et al., 2016). Вроджена ІЦН асоційована з вадами розвитку матки і генітальним інфантилізмом (Chifan et al., 2012). Значна роль у розвитку недостатності шийки матки, за сучасними

уявленнями, відводиться дефектам синтезу колагену, що забезпечує до 85 % сухої ваги шийки матки (Buckingham et al., 1965; Yellon, 2020). Нині істміко-цервікальна недостатність, як і передчасні пологи, що є частим її наслідком, сприймаються як поліетіологічні багатофакторні патології (Thakur & Mahajan, 2024; Yellon, 2020), розвиток яких залежить від низки взаємодіючих чинників, включно з екологічними та генетичними. До 27% пацієток із цією патологією мають родичок першого ступеня споріднення з таким самим діагнозом по материнській лінії. Навпаки, ризик істміко-цервікальної недостатності протягом вагітності не збільшується, якщо такі випадки були виявлені в родині партнера (Sundtoft et al., 2016). Епідеміологічні дані показують, що пацієнтки із синдромом Елерса-Данлоса, недосконалим остеогенезом та рестриктивною дермопатією мають підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності, включно з передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок і істміко-цервікальною недостатністю (Romero & Lockwood, 2009; Thakur & Mahajan, 2024).

Мікроструктура шийки матки за істміко-цервікальної недостатності недостатньо вивчена. За літературними даними, у нормі на межі піхвової частини шийки матки слизова оболонка складається з епітеліального шару і власного шару, далі слідує щільна неоформлена сполучна тканина в поєднанні з гладкою м'язовою тканиною. Епітеліальний шар слизової оболонки шийки матки представлений одношаровим призматичним епітелієм, де виокремлюють клітини, які продукують слиз і війчасті (миготливі) клітини. Епітеліальні клітини розташовані щільно одна до одної, мають ядра овальної форми, розташовані ближче до вираженої базальної мембрани, з якою всі клітини щільно з'єднані. Власний шар слизової оболонки утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка складається з тонких колагенових волокон, що звиваються і мають різний

напрямок. Між колагеновими волокнами розташовуються фібробласти з базофільною цитоплазмою. Як колагенові волокна, так і фібробласти розташовуються в аморфній масі. Клітини і міжклітинна речовина в цій тканині перебувають в однакових співвідношеннях. У стромі слизової оболонки шийки матки визначаються також розгалужені шийкові залози, що виробляють слиз (Callejas et al., 2020). Екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) цервікальної тканини містить білки (здебільшого колаген, менше еластину) і протеоглікани (гіалуронова кислота і декорин), які слугують каркасом і забезпечують біохімічні та механічні властивості тканини, такі як сила та еластичність. Ультраструктура колагенового волокна є основним компонентом, що забезпечує механічну функцію шийки матки під час вагітності, отже, міцність тканини шийки матки залежить від вмісту колагену. Колагенова мережа містить колаген III і I типу; гідроксипролін є основним компонентом колагену, який відіграє ключову роль у його стабільності (Prendiville & Sankaranarayanan, 2017). Раніше в дослідженнях висували постулат, що цервікальна колагенова мережа в ЕЦМ складається з трьох відносно гомогенних і виразних зон: внутрішнього і зовнішнього шарів колагенових волокон, орієнтованих паралельно цервікальному каналу (теоретично необхідні для запобігання розриву шийки під вагою вмісту матки під час дилатації), а також середнього шару кільцевих волокон. Цервікальна колагенова мережа дуже гетерогенна, складається з переплетених зон колагену, які переміщуються із зовнішнього шару у внутрішній по всій довжині шийки матки. Міцність колагенової мережі залежить від ступеня і типу колагенових взаємозв'язків між кожним волокном, і останні дослідження показали, що у внутрішньому шарі значущо вища гетерогенність взаємозв'язків між волокнами, порівняно із зовнішнім шаром (Prendiville & Sankaranarayanan, 2017; Stolnicu & Goldfrank, 2021). Іншими словами, шийка не гомогенна, а її пошарова будова не настільки

чітка, як вважалося раніше. Оскільки структура тканини співвідноситься з її функціями, логічно, що відмінності архітекtonіки внутрішнього і зовнішнього шару пов'язані з функціональними/фізіологічними відмінностями. Тому, вивчаючи шийку матки, необхідно пам'ятати, що локалізація має значення.

У дослідженні, проведеному A. Callejas et al, виявлено, що строма шийки матки поза вагітністю значно жорсткіша, ніж під час вагітності, як під час розтягування, так і під час стиснення. Крім того, екстрагованість колагену і гідратація були значно вищими в шийці матки під час гестації. Це дослідження є першим важливим кроком на шляху до глибшого розуміння складного взаємозв'язку між молекулярною структурою тканини шийки матки та її макроскопічними механічними властивостями (Callejas et al., 2020). В іншому дослідженні виявлено, що колагенових волокон більше у пацієнток поза вагітністю, ніж під час вагітності (Yan et al., 2021). Також існують дані про те, що концентрація цервікального колагену є нижчою у жінок з ІЦН в анамнезі порівняно з пацієнтками, які не мають ІЦН в анамнезі (Gedikbasi et al., 2016).

Результати численних робіт свідчать про вміст клітин у шийці матки в середньому не більш як 10-15%, однак, за сучасними уявленнями, у внутрішньому шарі шийки матки значно більше клітин, ніж у зовнішньому, і кількість гладком'язових клітин сягає 50-60% (Yoshida et al., 2014). Ці гладком'язові клітини здебільшого орієнтовані циркулярно навколо цервікального каналу, експресують білки, асоційовані зі скороченнями, і функціонують у присутності окситоцину *ex vivo*, скорочуючись аналогічно гладким м'язам матки. Фактично, є підстави для прямих комунікацій між цими клітинами. Ці знахідки дають змогу припустити, що матка і шийка матки менш різні за своїми структурними і функціональними особливостями, ніж вважалося раніше (Stolnicu & Goldfrank, 2021).

Імунна система матері має вирішальне значення для функціонування комплексу мати-плід. Перехід від протизапального імунного статусу до прозапального може грати вирішальну роль у розвитку передчасних пологів. Дослідження *in vitro* показали, що інфекція та запалення можуть спричиняти клітинні зміни, які сприяють пошкодженню та ремоделюванню шийки матки під час вагітності. До них відносяться запалення, перехід епітелію в мезенхіму, загибель клітин (апоптоз, некроз та аутофагія) і старіння. Ліпополісахариди (ЛПС) і фактор некрозу пухлини (ФНП) підвищували рівні запальних цитокінів, серед них інтерлейкінів (ІЛ) (ІЛ-6 та ІЛ-8) і матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) в клітинах ектоцервікального та ендцервікального епітелію в монокультурі *in vitro* і при спільному культивуванні в мікрофлюїдному органі-на-чипі епітеліального шару шийки матки (Tantengco et al., 2021). Окрім інфекції та запалення, хімічні та механічні пошкодження шийки матки також можуть сприяти запаленню, що призводить до передчасного дозрівання шийки матки. Попереднє дослідження на тваринах показало, що прегестаційне висічення шийки матки як індуковане запалення значно підвищують рівні експресії колагену типу IV альфа 1, колагену типу V альфа 1 і ММП-14. Це підвищення може сприяти передчасному ремоделюванню шийки матки та ПП (Jeong et al., 2021). Клінічне дослідження також показало, що вагінальні або цервікальні інфекції підвищують ризик ПП лише у пацієток з короткою шийкою матки до 28 тижнів або розширеною шийкою матки до 37 тижнів вагітності (Chambers et al., 1991). Нещодавнє дослідження показало, що пошкодження епітелію шийки матки, спричинене поширеним сперміцидом ноноксинолом-9, сприяє висхідній інфекції *U. parvum*, підвищує рівень прозапальних цитокінів і збільшує частоту ПП у мишей (Pavlidis et al., 2020). Ці дані показують, що інтактна шийка матки може ефективно запобігати висхідним інфекціям під час вагітності. Якщо шийка матки не скомпрометована

попередніми хірургічними процедурами, хімічним впливом або інфекцією, вона може продовжувати виконувати свою роль у захисті плода аж до пологів.

Однак при високому патогенному навантаженні на фоні послаблення імунологічного захисту під час вагітності патогенні бактерії та віруси можуть подолати ці бар'єри, порушивши функцію шийки матки і, зрештою, підвищити ризик розвитку ПП. Інфекція змінює цілісність епітеліальних бар'єрів шийки матки, сприяючи загибелі та старінню клітин. Коли шар епітеліальних клітин шийки матки пошкоджений, мікроорганізми можуть отримати доступ до стромального шару, інфікувати його та спричинити ремоделювання і деградацію колагену. Доведено, що інфекції сприяють деградації колагену шляхом підвищення рівня колагенолітичних ферментів і зниження тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ. Інфекція шийки матки також може сприяти запальній реакції, активації імунних клітин та зміні рецепторів естрогену і прогестерону (Tantengco & Menon, 2022).

В наш час велике значення в розвитку передчасних пологів відведено субклінічній внутрішньоматковій інфекції. Мікроорганізми, які колонізують нижні відділипологових шляхів досить часто знаходять в амніотичній рідині. Тому все ж висхідний шлях зараження вважається основним. Хоча не можна виключити за причину інфікування і хронічні інфекційні захворювання у матері, що поширюються гематогенним шляхом. Клінічний та субклінічний хоріоамніоніт у рази частіше зустрічається при передчасних пологах ніж при доношених і складає майже половину випадків спонтанних ПП, що починаються до 30 тижнів (Berghella, 2024).

Субклінічний перебіг внутрішньоамніотичної інфекції маніфестує у новонародженого майже відразу інфекційними та септичними ускладненнями (Tita, 2024).

Враховуючи, що переважно лактобактерії утворюють нормальний мікробіом піхви, деякі дослідження показали, що викидні у першому триместрі асоціюються із нижчим рівнем *Lactobacillus* spp. та більшою кількістю умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. В свою чергу таке різноманіття у вагінальному мікробіомі значно підвищує ризик передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів (Di Paola et al., 2020).

Вдвічі більший ризик передчасних пологів у жінок з бактеріальним вагінозом, спричинений *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus*, *G. Vaginalis* (Gerson et al., 2020). Крім цього є дослідження, що вказують на кореляцію із наявністю деяких специфічних грибків, наприклад, *Candida albicans* та зміни у рН піхви та розвитку передчасних пологів (Donders et al., 2010).

Цитокіни - це широка категорія невеликих білків (~5-25 кДа), які відіграють важливу роль у клітинній сигналізації. Через свій розмір цитокіни не можуть проникати через ліпідний бішар клітин у цитоплазму і тому зазвичай виконують свої функції, взаємодіючи зі специфічними цитокіновими рецепторами на поверхні клітин-мішеней. Доведено, що цитокіни беруть участь в аутокринній, паракринній та ендокринній сигналізації як імуномодуючі агенти (Murphy & Weaver, 2016).

До цитокінів належать хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, лімфокіни та фактори некрозу пухлин, але, як правило, не гормони або фактори росту. Цитокіни виробляються широким спектром клітин, включаючи імунні клітини, такі як макрофаги, В-лімфоцити, Т-лімфоцити і тучні клітини, а також ендотеліальні клітини, фібробласти і різні стромальні клітини; певний цитокін може вироблятися більш ніж одним типом клітин. Вони діють через рецептори клітинної поверхні і є особливо важливими в імунній системі; цитокіни модулюють баланс між гуморальними та клітинними імунними реакціями, а також регулюють дозрівання, ріст і

реактивність певних клітинних популяцій. Деякі цитокіни посилюють або пригнічують дію інших цитокінів складним чином (Lackie, 2010).

Інтерлейкіни – це тип цитокінів, які спочатку вважалися такими, що експресуються лише лейкоцитами, але пізніше було виявлено, що вони виробляються багатьма іншими клітинами організму. Вони відіграють важливу роль в активації та диференціації імунних клітин, а також у проліферації, дозріванні, міграції та адгезії. Вони також мають прозапальні та протизапальні властивості. Отже, основна функція інтерлейкінів – модулювати ріст, диференціацію та активацію під час запальних та імунних реакцій. Інтерлейкіни складаються з великої групи білків, які можуть викликати багато реакцій у клітинах і тканинах шляхом зв'язування з високоафінними рецепторами на поверхні клітин. Вони мають як паракринну, так і аутокринну функцію (Justiz Vaillant & Qurie, 2024).

Інтерлейкіни виробляються у відповідь на патогени та інші антигени, які регулюють і опосередковують запальні та імунні реакції. Вироблення інтерлейкінів є самообмеженим процесом. РНК-месенджер, що кодує більшість інтерлейкінів, є нестабільною і спричиняє тимчасовий синтез. Після синтезу ці молекули швидко екскретуються. Клітинні відповіді на інтерлейкіни включають регуляторні механізми з індукцією та участю генів, які кодують інгібітори рецепторів цитокінів. Інтерлейкіни мають надлишкові функції. Наприклад, IL-4, IL-5 та IL-13 є факторами росту В-клітин і стимулюють диференціацію В-клітин. Цитокіни стимулюють зміну ізотипів антитіл у В-клітинах, диференціацію Т-лімфоцитів-хелперів на підгрупи Th-1 і Th-2 та активацію мікробіцидних механізмів у фагоцитах. Інтерлейкіни часто впливають на синтез та дію інших інтерлейкінів. Наприклад, IL-1 сприяє активації лімфоцитів, що призводить до вивільнення IL-2. Клітинні відповіді на цитокіни стимулюються і регулюються зовнішніми сигналами або високоафінними рецепторами. Наприклад,

стимуляція В-клітин патогенами призводить до посилення експресії цитокінових рецепторів. Більшість цитокінів діють або на ту саму клітину, яка секретує цитокін, наприклад, ІЛ-2, що виробляється Т-клітинами, діє на ті самі Т-клітини, які його виробили, або на сусідні клітини. Крім того, цитокіни можуть потрапляти в кровообіг і діяти далеко від місця вироблення, наприклад, ІЛ-1 є ендogenous пирогеном, який впливає на центральну нервову систему (ЦНС) і викликає лихоманку. Невеликі кількості цитокіну потрібні для того, щоб зайняти рецептори і викликати біологічні ефекти (Justiz Vaillant & Qurie, 2024).

Т- і В-лімфоцити, фібробласти і макрофаги виробляють ІЛ-6. В-лімфоцити та гепатоцити є його основними мішенями. Основні ефекти ІЛ-6 включають диференціацію В-клітин і стимуляцію білків гострої фази (Akdis et al., 2011).

Моноцити та фібробласти виробляють ІЛ-8. Його основними мішенями є нейтрофіли, базофіли, тучні клітини, макрофаги та кератиноцити. Він викликає хемотаксис нейтрофілів, ангиогенез, вивільнення супероксиду та вивільнення гранул (Akdis et al., 2011).

Цервіко-вагінальна область має близький метаболізм, тому білки із цервіко-вагінальної рідини приймають участь у місцевій імунній регуляції. Існує інформація про залежність ІЛ-6 та ІЛ-10 та довжини шийки матки, що є прогностично значимим у розвитку передчасних пологів. Дослідження показують, що підвищення рівнів ІЛ-1, 6, 8 та фактору некрозу пухлини передують розвитку як термінових пологів, так і при передчасних (Park et al., 2020).

Порівняно з жінками з нормальною довжиною шийки матки, пацієнтки з цервікальною недостатністю мають підвищений рівень прозапальних цитокінів у цервікально-вагінальній рідині, але не в сироватці крові, що свідчить про порушення регуляції місцевого імунного середовища. До

операції з накладанням цервікального шва пацієнтки з цервікальною недостатністю мали вищі рівні інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та фактора некрозу пухлини альфа у цервікально-піхвовій рідині порівняно з контрольною групою, але після операції ці відмінності зникали (Monsanto et al., 2017).

Рівні цитокінів, визначені у цервіко-вагінальних виділеннях, отриманому під час пологів були значно вищими, ніж у цих же жінок на початку 2-го триместру. Ці дані вказують на можливу роль цитокінів запалення в ініціації та прогресуванні процесу пологів. Відповідно до цих даних, Ashford та ін. виявили варіації цитокінових профілів між триместрами у жінок, які народжують в строк, а Buxton та ін. повідомили про високі концентрації цитокінів у цервіко-вагінальних виділеннях у жінок з доношеною вагітністю (Ashford et al., 2018; Buxton et al., 2020). Крім того, Buxton та ін. і Stokkeland та ін. припустили, що ці високі концентрації вказують на те, що нормальна вагітність пов'язана з активним запальним станом, проте з різними типами цитокінів та їх співвідношенням (Buxton et al., 2020; Stokkeland et al., 2019).

Відповідно до діагностичної цінності оцінки рівнів цитокінів передчасних пологів, Jung та ін. повідомили, що у жінок із ризиком ППІ вміст ІЛ-6 та ІЛ-8 у цервіко-вагінальних виділеннях (ЦВВ), а також довжина шийки матки є найбільш важливими параметрами, які можуть передбачити спонтанні пологи протягом 7 днів після забору матеріалу (Jung et al., 2016). Також Kia та ін. не виявили взаємозв'язку між сироватковим ІЛ-6, ФНП та передчасними пологами, в той час як рівні ФНП та ІЛ-6 у ЦВВ корелювали з ППІ, і дійшли висновку, що саме рівень ФНП у ЦВВ, а не сироватковий ІЛ-6, є придатним біомаркером для прогнозування ППІ (Kia et al., 2016). Згодом Yoo та ін. показали, що рівні біомаркерів у цервіко-вагінальних виділеннях

можуть бути неінвазивними предикторами спонтанних пологів в терміні <32 тижнів у жінок з недостатністю шийки матки, і такі передбачення можна покращити за рахунок комбінованого використання клінічних і лабораторних даних (Yoo et al., 2017).

Звичайно, накопичені дані досліджень вказують на те, що запальні та імунні реакції відповідальні за передчасне дозрівання шийки матки, а також її відкриття, які є основними ознаками істміко-цервікальної недостатності, і, як наслідок, передчасних пологів. Важливо відзначити, що декілька досліджень чітко продемонстрували, що передові медіатори, що залучені в процес ремоделювання шийки матки включають ІЛ-6, ІЛ-8, ММП-9, тканинний інгібітор металопротеїназ (ТІМП)-1 та макрофагальний колонієстимулюючий фактор (МКФ), є головними факторами для прогнозування спонтанних пологів як в термін так і передчасних пологів (Chang et al., 2023). Більше того, нещодавні дослідження продемонстрували, що підвищений рівень вітамін D-зв'язуючого білка у цервіко-вагінальних виділеннях асоціюється зі спонтанними пологами (Cho et al., 2022). Однак на сьогоднішній день існує недостатньо інформації про роль цих білків, у прогнозуванні передчасних пологів у жінок з цервікальною недостатністю/короткою шийкою матки (Fernando et al., 2020).

Розглядаючи проблему ІЦН, не можна оминути питання щодо ролі недостатності прогестерону при ПП. Наявність і відсутність прогестерону та прогестагенів є критично важливими на різних етапах вагітності. Підтримка вагітності на рівні плаценти, спокій матки та обмеження запальних реакцій шийки матки є загальновідомими функціями прогестерону. Зниження рівня прогестерону є ключовим елементом пологів і супроводжується різними біологічними каскадами. Увагу до прогестерону привертають нещодавно завершені дослідження щодо його потенційного використання для запобігання передчасним пологам (Aubin et al., 2023).

Складна і поки що неповна картина того, як позаклітинний матриксовий шийки матки та його окремі макромолекулярні компоненти регулюються протягом вагітності та пологів, безсумнівно, передбачає ключову роль прогестерону. Деякі процеси, що регулюються прогестероном, є результатом прямого впливу, тоді як інші можуть бути опосередковані медіаторами запалення, пептидними гормонами або ферментами стромальних або імунних клітин. Незважаючи на різноманітність і складність скоординованих подій, пов'язаних з народженням, очевидно, що фізіологічні процеси, пов'язані з переймами і пологами, передбачають функціональне зниження рівня прогестерону. Прогестерон часто описують як такий, що має імуносупресивну активність, і, з філософської точки зору, це має сенс, оскільки імунна система матері повинна налаштуватись на толерантність, щоб не відторгнути фетальний алотрансплантат. Прогестерон не діє ізольовано від інших стероїдних і пептидних гормонів, а його активність стає більш плеотропною внаслідок того, що він має біологічну активність, яка є результатом традиційної активації на генному рівні через стероїдні елементи відповіді на стероїдні гормонорегуляторні гени, а також негеномної активності, опосередкованої мембранними рецепторами, які беруть участь у G-зв'язаних сигнальних каскадах. Багато взаємодій з вродженою імунною системою, а отже, доношеність і передчасні пологи залежать від цього негеномного способу клітинної активації. Складність і, отже, відсутність абсолютної ясності в точному механізмі дії прогестерону на імунну систему додає той факт, що деякі види активності прогестерону є системними, а деякі – локальними (Larsen & Hwang, 2011).

Неможливо ігнорувати важливу роль прогестерону у підтримці маткового спокою та вплив на активність міометрію, або взаємодію із запальною активністю на децидуальній межі між матір'ю та плодом. Вплив на ендотелій судин, також опосередкований запальними факторами відносно

маткового кровотоку, є предметом інтересу дослідників і в деяких випадках допомагає визначити можливі дії на шийку матки під час вагітності (Tripathy et al., 2022).

1.2. Сучасні підходи до діагностики та лікування ІЦН

Своєчасна діагностика ІЦН дуже важлива, оскільки вона визначає тактику ведення пацієнтки і впливає на результат вагітності. Діагностика цієї патології можлива як під час, так і поза вагітністю з використанням клінічних та інструментальних методів дослідження (Hughes et al., 2017).

Класичним фактором, що вказує на наявність цервікальної недостатності, є звична втрата вагітності в другому триместрі. Наявність в анамнезі передчасного допологового розриву плодових оболонок до 32 тижні вагітності, довжина шийки матки менше ніж 25 мм у терміні попередньої вагітності менше ніж 27 тижнів також є предикторами ІЦН (Berghella, 2024). Наявність в анамнезі будь-якої цервікальної травми (повторні аборти, хірургічне розширення шийки матки, конізація шийки, біопсія, розриви шийки, трахелектомія) також є фактором ризику (Vyas et al., 2006). Можна віднести до факторів ризику аномалії розвитку матки. Дисплазію сполучної тканини або захворювання сполучної тканини у матері, такі як синдром Елерса-Данло, що впливають на нормальну структуру колагену в організмі та його функції. Синдром полікістозних яєчників у сучасних дослідженнях також розглядається як фактор ризику цервікальної недостатності (Warren et al., 2007). У багатьох випадках фактори ризику відсутні і причина може бути розцінена як ідіопатична (Vyas et al., 2006).

Наявність в анамнезі передчасних пологів або ідентифікація факторів підвищеного ризику передчасних пологів не обов'язково свідчать про наявність цервікальної недостатності (Vyas et al., 2006).

Часто діагноз ІЦН базується на виключенні всіх інших можливих причин передчасних пологів або втрати вагітності. У сучасній практиці трансвагінальне ультразвукове дослідження найширше використовується як

досить інформативний метод оцінки стану шийки матки, при чому її динамічне вкорочення асоціюється з ризиком передчасних пологів ("ACOG Practice Bulletin No.142," 2014).

Ключовими ультразвуковими критеріями постановки діагнозу під час вагітності є: безсимптомне вкорочення довжини зімкнутих стінок цервікального каналу менш як 25 мм і дилатація цервікального каналу більш як 10 мм на всьому протязі (Souka et al., 2019). Для точнішого вимірювання довжини шийки матки має застосовуватися трансвагінальна УЗД, при спорожненому сечовому міхурі (Kehila et al., 2016). Важливо враховувати відсутність компресії датчиком на шийку матки, оскільки це може збільшити показник довжини шийки матки. У пацієток із високим ризиком ІЦН показано проведення динамічної (через 1-2 тижні) ультразвукової цервікометрії в період із 15-16 до 24 тижнів (Andrade et al., 2017).

За довжини шийки матки менше 25 мм, виявленої до 27 тижня вагітності, ризик викидня або передчасних пологів збільшується (Andrade et al., 2017).

Ультразвукова картина цервікальної "воронки" при дослідженні шийки матки (проксимальна дилатація цервікального каналу) розглядається як клінічне свідчення істміко-цервікальної недостатності, але в такому випадку не завжди розвивається ІЦН. Додає до складності такого діагностичного критерію і те, що існує багато визначень терміну "воронка". Жоден з цих варіантів не буде діагностовано, якщо шийка занадто слабка для пролонгування вагітності протягом другого триместру. Утворення "воронки" свідчить про те, що відбувається цервікальне ремоделювання; у пацієток, які народили вчасно, зафіксовано зміни цервікального каналу від форми "Т" (довга закрита шийка) до форми "Y", потім "V", а потім "U". У проспективному описовому дослідженні індукції термінових пологів, утворення "лійки" (виявлено більше ніж у 50% жінок) виявилось кращим

предиктором успішного розкриття шийки, ніж шкала Бішопа (Nooshin et al., 2020).

У деяких дослідженнях проводили оцінку такого ультразвукового критерію ІЦН, як матково-цервікальний кут. Dziadosz et al., (2016) виявили, що за показників матково-цервікального кута понад $95-105^\circ$ у другому триместрі вагітності, ризик мимовільних передчасних пологів підвищується. Однак, в інших дослідженнях результати показали, що матково-цервікальний кут є недостовірним показником спонтанних передчасних пологів і використовувати його недоцільно (Sawaddisan et al., 2020).

В акушерській практиці вкорочення шийки матки розглядають як предиктор спонтанних передчасних пологів через порушення співвідношення між довжиною шийки матки в другому триместрі та гестаційним віком при народженні (Reicher et al., 2021). На відміну від утворення воронки, довжина шийки матки легко піддається виявленню та вимірюванню. Але так само як і "воронка", вкорочення шийки матки не обов'язково призводить до передчасних пологів, більшість жінок з короткою шийкою матки (менше 25 мм), виявленою в другому триместрі вагітності, мали вчасні пологи. У дослідженні предикторів передчасних пологів тільки 27% жінок із вкороченням шийки, виявленим у другому триместрі, народили до 37 тижня, і менш як 18% - до 35 тижня, і навіть дуже коротка шийка матки (15 мм і менше) приводила тільки до 50% ймовірності пологів до 33 тижнів вагітності (Sevrin et al., 2019).

Що стосується діагностики ІЦН поза вагітністю, на сьогодні відсутні надійні тести, які б дозволили передбачити цю патологію у прегравідарному періоді. При наявності анамнестичних критеріїв ІЦН доцільно проводити ультразвукову діагностику, магнітно-резонансну томографію (МРТ), чи гістеросальпінгографію для виключення вроджених вад матки та шийки матки (ШМ), а також проводити лабораторні тести для виключення

генетичних дефектів, таких як синдром Елерса-Данлоса (Ratcliffe, 2008).

Найпоширенішим хірургічним методом лікування істміко-цервікальної недостатності є цервікальний шов. Відомо, що він ефективно подовжує термін вагітності у пацієнток з недостатністю шийки матки. Зі збільшенням терміну вагітності тиск на шийку матки зростає за рахунок росту плоду. Цервікальний шов зміцнює шийку матки і забезпечує механічну підтримку, що запобігає розгинанню нижнього сегмента матки та таким чином зменшує частоту передчасних пологів. Він полягає в накладенні шва навколо шийки матки з метою забезпечення механічного захисту шийки матки та утримує шийку матки закритою протягом вагітності. Цей хірургічний метод стає все більш досконалим. На жаль, після цервікального шва все ще трапляються викидні та передчасні пологи, механізм яких залишається невідомим (Lin et al., 2023).

Існує безліч різних методик накладення шва на шийку матки, що забезпечують збереження шийки закритою до терміну пологів. Уперше в 1955 році Shirodkar зробив накладення шва на шийку матки в терміні вагітності 14 тижнів і описав свій метод. Передня стінка піхви розсікається, відводиться догори сечовий міхур, забезпечуючи доступ поблизу цервікального каналу. Шов, найчастіше з використанням шовкової нитки або іншого матеріалу, що не розсмоктується, накладається навколо шийки матки, закриваючи її (Roman et al., 2016). У 1957 McDonald описав спрощену методику накладення шва навколо шийки матки, за якою шов накладають навколо тіла шийки матки, видимої в піхву через три або чотири стібки. Хоча цервікальний канал і внутрішня вісь шийки найчастіше не досягається, процедура проходить простіше, з меншою крововтратою. Ці втручання були описані як планові. Дані про порівняння переваг будь-якого з цих методів суперечливі, але в багатьох дослідженнях їхню ефективність можна порівняти, вибір методики має залежати від особистого досвіду і навичок

хірурга, що оперує (McAuliffe et al., 2023). Дослідження показали, що чим гірший показник ступеню чистоти піхви, вищий рівень рН, менша кількість *Lactobacillus spp.*, позитивний результат тесту на сіалідазу, на “ключові клітини”, високий бал за шкалою Nugent є потенційними факторами ризику, які прогнозують невдачу при накладанні цервікального серкляжу (Fang et al., 2023).

Зазвичай шов на шийку матки накладають трансвагінальним доступом, але також запропоновано методики трансабдомінального серкляжу. Цей спосіб показаний жінкам з невдалими спробами накладення швів вагінальним доступом, або якщо у жінки коротка рубцево-змінена шийка матки і накладення швів через піхву виявляється технічно складним (Bolla et al., 2015; Clark & Einarsson, 2020). Спочатку процедури трансабдомінального серкляжу проводили на терміні вагітності від 12 тижнів, але згодом їх стали проводити і до настання вагітності (Tusheva et al., 2012). При накладанні швів трансвагінальним доступом їх знімають після досягнення 37 тижнів вагітності, за трансабдомінального варіанту цієї операції шви залишаються не знятими до моменту пологів, а пологи проводять шляхом операції кесаревого розтину, зокрема в другому триместрі вагітності, навіть у разі несприятливого перинатального результату. Крім того, серкляж трансабдомінальним доступом супроводжується великим числом ускладнень, таких як інфікування і кровотеча (Bolla et al., 2015).

Які б методики не використовувалися для серкляжу, вони несуть певні ризики для вагітності. Хірургічні маніпуляції на шийці матки можуть спричинити маткові скорочення, кровотечі, спричинити інфікування або розрив шийки матки, що в кінцевому підсумку може призвести до викидня або передчасних пологів. Описано випадки розриву шийки матки після накладення швів. Перед процедурою серкляжу необхідно ретельно зважити

баланс ризику та користі (Alani et al., 2023). Незважаючи на вищевикладені факти, мета-аналіз великої кількості досліджень не підтвердив вищу частоту хоріоамніоніту або передчасного розриву плодових оболонок у групі жінок, які перенесли серкляж, порівняно з пацієнтками, госпіталізованими з інших причин (van Dijk et al., 2023).

Цервікальний серкляж можна проводити як планову процедуру за наявності відповідного анамнезу і виявленої на УЗД короткої шийки матки, або екстрено в разі госпіталізації вагітної, яка має в анамнезі звичне невиношування. Серкляж у зв'язку з даними обтяженого анамнезу повинен проводитися на терміні близько 14-16 тижнів вагітності, а планові втручання, продиктовані даними обстеження та УЗД, - на пізніших термінах гестації (Berghella, 2024; Gupta et al., 2010). У дослідженнях виявлено, що плановий серкляж ефективніший за екстрений серкляж (Namouz et al., 2013).

Контраверсії щодо цервікального серкляжу стосуються ефективності, безпеки та співвідношення користі/ризиків для матері та ненародженої дитини. Відсутність заподіяння хірургічної травми шийці матки в деяких випадках може бути настільки ж ефективною, як і проведення втручання. Дослідники наводили докази переваг і ризиків лікування за допомогою цервікального серкляжу з метою пролонгування вагітності, було з'ясовано, що серкляж у групі жінок із втратою вагітності у 2 триместрі в анамнезі або передчасними пологами може допомогти пролонгувати вагітність до 33 тижнів і більше. За допомогою мета-аналізу було підтверджено ефективність серкляжу, проведеного на підставі обстеження, порівняно з вичікувальною тактикою в разі розширення цервікального каналу в термінах вагітності 14-27 тижнів. Цервікальний серкляж, проведений на підставі даних фізикального обстеження, був асоційований зі значущим збільшенням виживаності новонароджених і пролонгуванням вагітності. У своєму мета-аналізі (Berghella et al., 2011) дійшли висновку, що серкляж ефективний у

групі жінок з одноплідною вагітністю, короткою шийкою матки і передчасними пологами в анамнезі, проте в аналогічному мета-аналізі (Drakeley et al., 2003) не було отримано даних про ефективність цієї операції для одноплідних вагітностей. В обох дослідженнях не виявлено ефективності серкляжу при багатоплідній вагітності. Згодом Berghella et al., (2017) було проведено черговий мета-аналіз, за результатами якого дослідники дійшли висновку, що при доведеній ефективності серкляжу для жінок з одноплідною вагітністю, короткою шийкою матки і передчасними пологами в анамнезі, статистична значущість даної процедури не виявлена в групі жінок, у яких в анамнезі відсутні передчасні пологи. І якщо навіть у цій групі пацієток серкляж дає позитивний результат, то він не настільки високий, як очікувалося. У новому дослідженні, проведеному Conde-Agudelo & Romero, (2016), виявлено порівнянну ефективність серкляжу і прогестерону при вагінальному введенні для запобігання передчасних пологів у жінок із вкороченням шийки матки за даними сонографічного дослідження у 2 триместрі одноплідної вагітності та передчасними пологами або викиднем в анамнезі.

У літературі недостатньо переконливих даних, що свідчать про ефективність серкляжу залежно від шовного матеріалу. Найчастіше під час цієї операції як шовний матеріал використовують мерсиленову стрічку, шовк або пролен (feng et al., 2023). Відсутні також дослідження, в якому б вивчали вплив виду шовного матеріалу на розвиток ускладнень серкляжу. Ці питання потребують подальшого вивчення.

Незважаючи на відпрацьовану методику серкляжу, це оперативне втручання не завжди виявляється ефективним для пролонгування вагітності. У літературі проблема неефективності серкляжу в пацієток з ІЦН і звичним невиношуванням вагітності висвітлена слабо (Kyvernitakis et al., 2018). Так, наприклад, є відомості про пацієток із кількома епізодами пізніх викиднів

або передчасних пологів, зумовлених ІЦН, у яких було виконано серкляж (Chan & Dong, 2024). Патогенез розвитку ІЦН у подібних ситуаціях не вивчений.

Іншим втручанням при ІЦН є встановлення акушерського песарію (АП). Механізм дії АП залишається до кінця не з'ясованим. Теоретично, АП механічно згинає шийку матки назад, не тільки злегка подовжуючи її, але й змінюючи матково-шийковий кут, що не тільки зміцнює цервікальний канал, але й зменшує контакт неушкоджених плодових оболонок з піхвою, зберігаючи її цілісність. Припущення, що якесь фізичне втручання, наприклад, песарій, зменшує ризик передчасних пологів через зміну матково-цервікального кута, має мало біологічної правдоподібності. Точний механізм, за допомогою якого песарій попереджує ПП невідомий, але він може підтримувати імунологічний бар'єр між хоріоамніоном та екстраовулярним простором і мікробіологічною флорою піхви, як це постулюється у випадку з серкляжем. До переваг АП відноситься його простота та швидкість у встановленні, відсутність потреби у анестезіологічному забезпеченні процедури встановлення. Більшість пацієнток (при правильному встановленні) не відчують песарій у піхві. Добре описаним побічним ефектом є підвищення кількості вагінальних виділень, що мають водянистий характер. Не зважаючи на їх значну кількість, це не свідчить про інфікування (Herkiloglu et al., 2022).

У мета-аналізах рандомізованих досліджень, які порівнювали використання цервікального песарію зі стандартним лікуванням (без песарію, +/- вагінальний прогестерон) у безсимптомних пацієнток з високим ризиком передчасних пологів (наприклад, довжина шийки матки ≤ 25 мм), використання песарію не призвело до статистично значущого зниження частоти спонтанних передчасних пологів у терміні $< 28, 34$ або 37 тижнів і не покращило перинатальних наслідків, однак ці дослідження мали чимало

обмежень, а оцінка ефекту залишалась непевною (Conde-Agudelo et al., 2020; Saccone et al., 2017).

У наступному добре спланованому дослідженні, в якому 544 пацієнтки були рандомізовані для встановлення песарію в терміні вагітності від 16 до 23 тижнів або звичайного лікування, частота передчасних пологів або внутрішньоутробної смерті плода до 37 тижнів була однаковою в обох групах (45,5% проти 45,6%). Смерть плода або новонародженого/немовляти частіше траплялася в групі песаріїв (13,3 % проти 6,8 %) (Hoffman et al., 2023). Не було з'ясовано, чи було підвищення перинатальної смертності у групі песаріїв пов'язано з використанням песаріїв, чи з іншими факторами. Сильними сторонами цього дослідження є те, що в ньому брали участь жінки з дуже високим ризиком (коротка довжина шийки матки визначалася як <20 мм), виключення осіб з передчасними пологами в анамнезі, а також рутинне використання прогестерону в обох групах.

В іншому рандомізованому дослідженні 635 пацієнток з одноплідною вагітністю, шийкою матки в другому триместрі ≤ 35 мм і відсутністю в анамнезі спонтанних передчасних пологів у терміні вагітності <34 тижнів отримували песарій або вагінальний прогестерон 200 мг на добу протягом 36 тижнів (van Dijk et al., 2024). У групі з песарієм не спостерігалось зниження несприятливих перинатальних наслідків (6% проти 6%) або передчасних пологів до 34 тижнів (9% проти 9%) порівняно з групою, що отримувала прогестерон. Аналіз підгруп показав, що пацієнтки з довжиною шийки матки ≤ 25 мм можуть мати користь від песарію, оскільки у них було менше пологів на терміні <28 тижнів і кращі комбіновані перинатальні наслідки, але кількість побічних ефектів була занадто малою, щоб зробити чіткий висновок.

За даними клінічних досліджень, вагітним без пізніх мимовільних викиднів і передчасних пологів в анамнезі під час постановки діагнозу ІЦН

і до 34 тижня вагітності показаний мікронізований прогестерон у дозуванні 200 мг на добу. Вагітним з укороченням довжини шийки матки менше 25 мм і тим, хто має в анамнезі пізній мимовільний викидень або передчасні пологи з 16 до 34 тижня, також показаний прогестерон. Застосування прогестерону дає змогу знизити частоту передчасних пологів і поліпшити перинатальні наслідки (Aubin et al., 2023; Conde-Agudelo & Romero, 2016; Putora et al., 2022).

Гіпотеза про те, що прийом екзогенного прогестерону може запобігти спонтанним передчасним пологам, ґрунтується на ефектах вироблення ендогенного прогестерону під час вагітності.

Вироблення прогестерону жовтим тілом необхідне для підтримки вагітності, поки плацента не перебере на себе цю функцію на 7-9 тижні вагітності. Прогестерон пригнічує скоротливість міометрію. Функціональне припинення активності прогестерону на рівні матки відбувається безпосередньо перед початком пологів, як при доношеній вагітності, так і при передчасних пологах (E. R. Norwitz et al., 1999).

Прогестерон має імуномодуючі ефекти, які можуть протидіяти прозапальним процесам, як системним, так і внутрішньоматковим, що призводять до передчасних пологів (Berghella et al., 2023; Shah et al., 2019).

Прогестерон може впливати на ремоделювання шийки матки та швидкість скорочення шийки матки протягом вагітності (Berghella et al., 2023; O'Brien et al., 2009).

Однак рівень циркулюючого ендогенного прогестерону в другому і третьому триместрах вже дуже високий, достатній для насичення прогестеронових рецепторів, він не знижується перед пологами і не підвищується при введенні екзогенного прогестерону, тому незрозуміло, чому і як екзогенні добавки можуть мати біологічні ефекти. Крім того, ідіопатичні та пов'язані зі стресом передчасні та доношені пологи пов'язані

зі збільшенням кількості ядерних ферментів, що метаболізують прогестерон у репродуктивному тракті та зниженням транскрипційної активності рецепторів прогестерону, тому, теоретично, підвищення рівнів прогестерону не повинно мати жодного ефекту (E. Norwitz, 2024).

Пацієнткам з одноплідною вагітністю, без симптомів передчасних пологів та без попередніх мимовільних передчасних пологів, у яких довжина шийки матки (ШМ) ≤ 25 мм при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні в другому триместрі, рекомендовано вагінальне застосування прогестерону для зниження ризику передчасних пологів (Hoffman, 2021).

У мета-аналізі 2018 року безсимптомним пацієнткам з одноплідною вагітністю та короткою ШМ (≤ 25 мм) у другому триместрі вагітності було рекомендовано застосування вагінального прогестерону (п'ять високоякісних рандомізованих досліджень, 974 пацієнта) (Romero et al., 2018). Більшість учасниць не мали попередніх спонтанних передчасних пологів. Порівняно з плацебо, щоденний прийом вагінального прогестерону зменшив частоту спонтанних ПП < 34 тижнів (15% проти 20%) < 33 тижнів (12% проти 17%). Респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлунковий крововилив, некротичний ентероколіт, підтверджений неонатальний сепсис або неонатальна смерть траплялись рідше в групі прогестерону (8% порівняно з 14%). Таке ж спостерігалось і щодо респіраторного дистрес-синдрому (5% проти 10%), низької ваги при народженні: < 1500 г (10% проти 16%) та < 2500 г (29% проти 36%), а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (17% проти 25%).

Як лікарі-практики, ми покладаємось на клінічні настанови у процесі прийняття клінічних рішень. Загалом, ми стикаємось з безліччю варіантів і значними відмінностями між існуючими настановами (Американського коледжу акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG)), Асоціації наукових медичних спільнот Німеччини (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), Європейської асоціації перинатальної медицини (European Association of Perinatal Medicine (EAPM)), Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)), Національного інституту охорони здоров'я та покращення якості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence (NICE))). Ситуація ускладнюється ще й тим, що можуть існувати різні визначення базових термінів, наприклад «вкорочення шийки матки». Граничні значення вкорочення шийки матки, що використовуються в різних настановах, коливаються від 15 до 25 мм. Не існує загальної згоди щодо того, чи слід проводити моніторинг вагітності за допомогою рутинних серійних вимірювань шийки матки, чи ні. З одного боку, рутинні вимірювання можуть призвести до непотрібних втручань, з іншого боку, ранні втручання можуть позитивно вплинути на результат вагітності (Putora et al., 2022).

Єдиного повного консенсусу було досягнуто щодо одноплідної вагітності без передчасних пологів в анамнезі та з довгою шийкою матки (ШМ > 25 мм), де всі настанови сходяться, що профілактичну терапію не слід застосовувати. У разі одноплідної вагітності без передчасних пологів в анамнезі та короткою шийкою матки (ШМ < 25 мм) більшість настанов рекомендують терапію прогестероном. Рекомендації різняться лише за граничною довжиною ШМ (гранична довжина < 25 мм, < 20 мм і < 15 мм). У більшості рекомендацій шлях застосування прогестерону – вагінальний. При одноплідній вагітності з єдиними передчасними пологами в анамнезі та ШМ < 25 мм всі настанови рекомендують серкляж в тій чи іншій формі. Тим не менш, у цій ситуації не вдалося досягти чіткого консенсусу, оскільки настанови залишають його як опцію, альтернативу або супутню терапію разом з прогестероном (Berger et al., 2023b; Di Renzo et al., 2017; Hoffman,

2021; Shennan, Story, et al., 2021; Shennan, Suff, et al., 2021).

У разі відкриття ШМ всі настанови, які згадують про цю особливу ситуацію, сходяться на рекомендації щодо проведення екстреного серкляжу. Усі настанови, що стосуються цієї специфічної ситуації, рекомендують екстрений серкляж за умови, що шийка матки не розширена більше ніж на 4 см, у пацієнтки відсутні перейми і немає ознак інфекції (“ACOG Practice Bulletin No.142,” 2014; Berger et al., 2023b; *Preterm Labour and Birth NG25*, 2015).

Більшість настанов не рекомендують профілактику або лікування при вагітності двійнею з передчасними пологами в анамнезі або без них і ШМ $\geq$ або < 25 мм. Інші настанови в даному випадку рекомендують прогестерон з песарієм або без, серкляж за наявності факторів ризику або утримуються від рекомендацій (Di Renzo et al., 2017; Hoffman, 2021; Shennan, Suff, et al., 2021).

Існує консенсус щодо абдомінального серкляжу після невдалого трансвагінального серкляжу або після ампутації ШМ. Однак лише деякі настанови розглядають це питання. Прогестерон і серкляж розглядаються як варіанти лікування в кожній настанові, проте не завжди для однакових станів. Більшість настанов рекомендують лише лікування прогестероном, а у деяких настановах виділяють конкретні показання для застосування серкляжу як монотерапії. У багатьох випадках настанови залишають за лікарем право вибору між серкляжем та прогестероном. Можливість поєднання песарію з прогестероном згадується лише в настанові AWMF, а ACOG були єдиними, хто згадує про можливу комбінацію серкляжу та прогестерону. ACOG використовує наявність в анамнезі хірургічного втручання/травми ШМ або анатомічні аномалії як показання для серкляжу (“ACOG Practice Bulletin No.142,” 2014; Berger et al., 2023b, 2023a; Hoffman, 2021).

Останній тиждень гестації, на якому рекомендується проведення

серкляжу, все ще залишається предметом дискусій. ACOG, AWMF, EAPM припускають, що серкляж не слід проводити пізніше 24 тижнів гестації (тоді як NICE бачать показання для серкляжу до 27 + 6 тижнів гестації). Більшість настанов рекомендують прогестерон пацієнткам з передчасними пологами в анамнезі та ШМ ≥ 25 мм. Профілактичне лікування прогестероном зазвичай починають наприкінці першого триместру (тобто приблизно на 12-14 тижні вагітності) або при першому виявленні вкорочення шийки матки. Кінцевий термін застосування - від 34 до 37 тижнів вагітності (AWMF). Деякі настанови не містять чіткого визначення кінця лікування (Berger et al., 2023a; Di Renzo et al., 2017; Hoffman, 2021).

Як можна побачити з вищевказаного, такі розбіжності у рекомендаціях показують, що у питанні лікування ІЦН більше питань, ніж відповідей, що в свою чергу диктує необхідність подальших досліджень та наукового пошуку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Протягом 2020-2024 років у Комунальному неприбутковому підприємстві «Перинатальний Центр м. Києва» було обстежено та проаналізовано 181 вагітну пацієнтку в терміні гестації >22 тижнів, серед них 141 вагітна з діагнозом ІЦН, яким проводились різні методи лікування. Решту 40 пацієнток склали здорові вагітні у якості контрольної групи.

Для дослідження було обрано проспективний когортний дизайн.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були наступні:

- прогресуюче вкорочення шийки матки < 25 мм, підтверджене під час ультразвукового дослідження;
- одноплідна вагітність;
- відсутність симптомів загрози переривання вагітності;
- відсутність інших ускладнень вагітності, крім ІЦН.

До критеріїв виключення належали: болючі регулярні перейми, активна вагінальна кровотеча, передчасний розрив навколоплідних оболонок, передлежання плаценти, багатоплідна вагітність, трахелектомія в анамнезі, вроджені вади розвитку сечостатевої системи породіллі.

Показаннями для видалення цервікального шва чи акушерського песарію були: досягнення терміну доношеної вагітності, активна вагінальна кровотеча, підозра на хоріоамніоніт, передчасний розрив навколоплідних оболонок, а також початок пологової діяльності.

Діагноз ІЦН встановлювався за критеріями клінічного протоколу «Передчасні пологи» (Наказ МОЗ України №624 від 3.11.2008). Вагітних, у яких

було діагностовано ІЦН (експериментальну, інтервенційну групу №1), було розподілено до однієї з 4 підгруп.

До групи 1А увійшло 36 вагітних, які отримували терапію прогестероном у дозі 200 мг на добу у вигляді вагінального суппозиторію на ніч.

До групи 1Б увійшло 39 вагітних, яким з приводу ІЦН було проведено процедуру цервікального серкляжу (накладення цервікального шва) за методикою McDonald з використанням плетеного шовного матеріалу. При використанні плетеного шовного матеріалу затягування вузла проводили через 4 протягування шовного матеріалу. Використовувалась подвійна шовна лігатура №6.

До групи 1В увійшло 31 вагітна, яким з приводу ІЦН було проведено процедуру цервікального серкляжу (накладення цервікального шва) за методикою McDonald з використанням монофіламентного шовного матеріалу. При накладанні серкляжа з використанням монофіламентного матеріалу, затягування шва проводилось через 6 протягувань шовного матеріалу. Використовувалась подвійна монофіламентна нитка Ethilon 0.

До групи 1Г увійшло 35 вагітних, яким з приводу ІЦН було проведено процедуру встановлення песарію перфорованого типу Arabin.

З метою проведення статистичного аналізу групи 1А, 1Б, 1В, 1Г було також консолідовано до «об'єднаної інтервенційної групи 1».

З інтервенційної групи випали (дроп-аут, drop-out) 7 пацієнтів, з контрольної групи випало 2 пацієнтки. Причинами дроп-аутів були перехід на спостереження до інших лікувальних установ, передчасні пологи раніше періоду першого візиту (менше ніж через 3 тижні).

До контрольної групи (№2) (n=40) було включено вагітних з неускладненим перебігом вагітності та довжиною ШМ >25 мм.

Схематично групи пацієнтів зображено на Рис. 2.1.

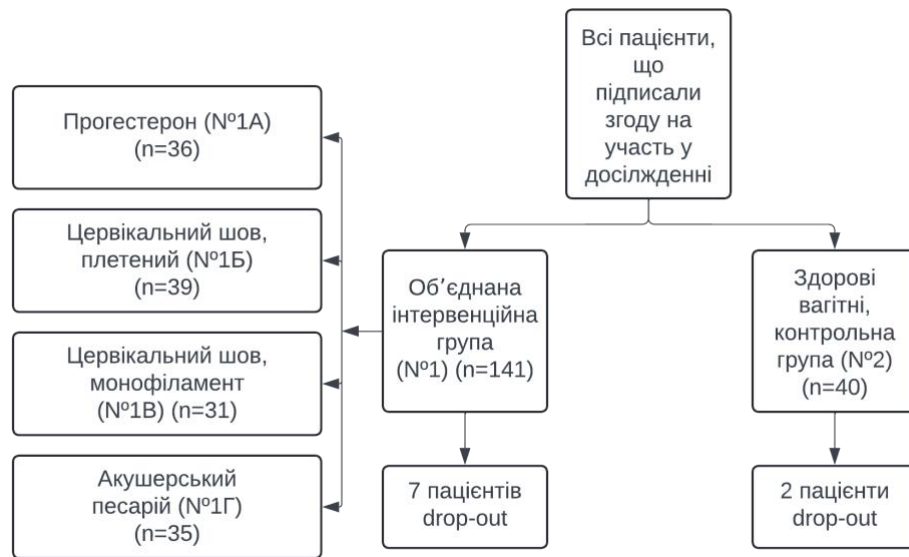


Рис 2.1. Групи пацієнтів. Drop-out – «випадання» пацієнтів з дослідження.

Дослідження проводилось у 3 основних етапи. На першому етапі вагітну (з ІЦН у випадку інтервенційної групи, або здорову вагітну у випадку контрольної групи) направляли жіночі консультації до КНП «Перинатальний центр м. Києва». У групі 1 пацієнткам проводили інтервенцію (прогестерон, цервікальний шов плетеним/монофіламентним шовним матеріалом, чи акушерський песарій), та залучали до дослідження. У групі 2 здоровим вагітним пропонували прийняти участь, і також отримували згоду на участь у дослідженні. Після отримання згоди у пацієнток аналізували наявну медичну документацію, проводили збір анамнезу та анкетування, та пропонували прийти через 3 тижні. Під час другого етапу дослідження, що мав місце через 3 чи більше тижні (залежно від часу візиту до лікаря) з моменту першого контакту з дослідником учасникам проводився перший збір скарг, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виділень піхви та цервікального каналу, та визначення рівнів IL-6, IL-8 у цервікальному слизі. На третьому етапі дослідження, що проводився на момент закінчення лікування (доношеність або ж передчасні пологи) проводився другий збір скарг, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виділень піхви та цервікального

каналу, та визначення рівнів IL-6, IL-8 у цервікальному слизі. Також проводився аналіз перинатальних результатів шляхом аналізу медичної документації.

Всім пацієнткам з експериментальних груп було рекомендовано утримуватись від вагінальної сексуальної активності, використання тампонів, тривалого стояння (більше 4 годин), важких фізичних вправ, а також будь-якої іншої активності, під час якої відчувається тиск та/чи дискомфорт у ділянці тазу.

Залучені пацієнтки у періоді до проведення лікувальних інтервенцій мали нормальні результати бактеріологічного, бактеріоскопічного досліджень, а також не виказували скарг на відчуття дискомфорту чи свербіжу в піхві.

Кінцеві точки дослідження було розподілено на наступні групи:

- Бактеріологічні критерії
- Імунологічні критерії
- Перинатальні критерії

До бактеріологічних критеріїв входили наступні: 1) скарги на виділення з піхви, відчуття дискомфорту чи свербіжу в піхві (їх наявність чи відсутність), 2) результат бактеріологічного дослідження (відсутність чи наявність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори), 3) результат бактеріоскопічного дослідження (норма чи запальний тип мазка 3-4 ступеня чистоти).

До імунологічних критеріїв входили наступні: рівень експресії IL-6 та IL-8 у зразках цервікально-вагінальних виділень.

До перинатальних критеріїв входили наступні: термін початку спонтанної пологової діяльності, наявність септичних ускладнень з боку матері (гіпертермія в пологах, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит), наявність септичних ускладнень з боку новонародженого (бактеріальні ураження шкіри, пневмонія, ранній неонатальний сепсис), термін перебування новонародженого у відділенні інтенсивної терапії.

В якості первинних кінцевих точок було обрано перинатальні критерії, а решту критеріїв віднесено до вторинних кінцевих точок.

Схематично зміст дослідження та його основні етапи зображено на Рис. 2.

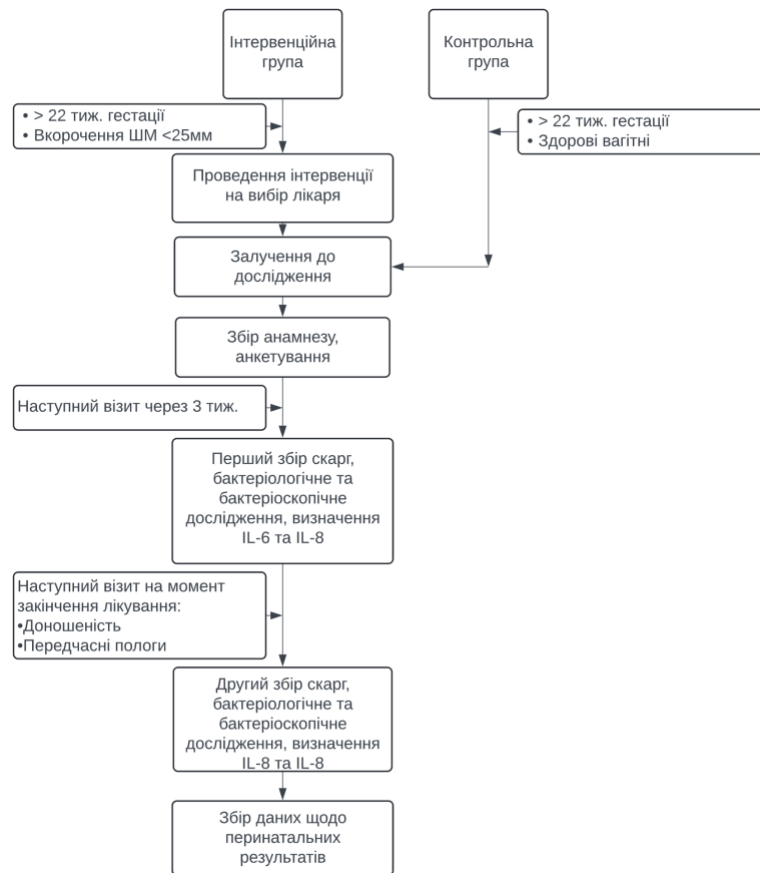


Рис. 2.2. Зміст та основні етапи дослідження

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнткам проводились наступні дослідження:

- клінічні та лабораторні методи дослідження;
- ультразвукові дослідження;
- анкетування;
- бактеріоскопія;
- бактеріологічний метод дослідження;
- молекулярно-біологічне дослідження;

Під час відбору пацієнток для дослідження було зібрано загальний соматичний, акушерський і гінекологічний анамнез, проведено об'єктивний огляд.

Для усіх учасників дослідження було проведено стандартний набір обстежень та терапевтичних втручань, згідно з рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence [NICE]), настанова №25 (NICE, 2015).

З метою ідентифікації факторів ризику розвитку ІЦН в анамнезі пацієнтки було проаналізовано карти амбулаторного спостереження за вагітною, а також історії пологів. З метою аналізу зв'язку методів лікування з післяпологовими ускладненнями з боку плода було проаналізовано карти розвитку новонароджених всіх учасників дослідження.

Щоб зібрати дані акушерського та гінекологічного анамнезу, а також наявності у пацієнток шкідливих звичок чи інших потенційно небезпечних факторів, таких як професійні, було проведено анкетування пацієнток. Анкету затверджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного Медичного Університету ім. О. О. Богомольця, експертний висновок № 163 від 07.11.2020. Наприклад, тютюнопаління призводить до численних ускладнень вагітності, серед яких передчасні пологи, відшарування плаценти, передчасний розрив плодових оболонок, передлежання плаценти, низької маси тіла при народженні та позаматкової вагітності (“Tobacco and Nicotine

Cessation During Pregnancy,” 2020). В анкету також було включено запитання щодо фізичного або психологічного травмування пацієнток.

Дані акушерського анамнезу охоплювали: кількість попередніх вагітностей та їхніх результатів; строки та способи розродження; ускладнення під час вагітності та в післяпологовому періоді; кількість живих дітей, а також результат для новонародженого, його вагу із занесенням даних у протоколи дослідження.

Серед інформації у анкеті були і дані щодо планування вагітності. Наприклад, чи настала ця вагітність заплановано, чи ні, а також чи застосовувались допоміжні репродуктивні технології, та, якщо такі застосовувались, то які саме.

Під час збирання гінекологічного анамнезу звертали особливу увагу на наявність гінекологічних захворювань, хірургічних і діагностичних маніпуляцій, які проводили з можливим травмуванням шийки матки.

При анкетуванні також з'ясовували особливості сексуальної поведінки, та яким саме методом запобігання небажаних вагітностей користувались пацієнтки, адже це важливо з позиції потенційного інфікування захворюваннями, що передаються статевим шляхом, а також порушення мікробіому піхви. Запальні захворювання статевої системи, як активні, так і перенесені у минулому можуть бути причиною передчасного розриву плідних оболонок та передчасних пологів. Численні дослідження повідомляють про зв'язок між передчасними пологами та різними інфекціями/колонізацією статевих шляхів, включаючи стрептокок групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Chlamydia trachomatis*, бактеріальний вагіноз, *Neisseria gonorrhea*, сифіліс, *Trichomonas vaginalis*, види *Ureaplasma*, неінкапсульований *Haemophilus influenzae* та, можливо, персистуючий вірус папіломи людини 16/18 (Robinson & Norwitz, 2024). Саме анкетування дозволяє виявити таку чутливу інформацію, яка може буде відсутньою у інших медичних документах.

До уваги також взято розлади менструального циклу, анормальні маткові кровотечі, безпліддя в анамнезі. Важливим аспектом також було виокремити

пацієнток з ендокринологічними порушеннями та запідозрити генетичні аномалії сполучної тканини.

Для проведення огляду шийки матки за допомогою вагінальних дзеркал використовували ложкоподібне дзеркало і підйомник, а також одноразове гінекологічне дзеркало за Куско. Під час огляду шийки матки визначали її форму, наявність рубцевих деформацій, а також особливості виділень.

З лабораторних аналізів пацієнткам було проведено клінічний аналіз крові автоматизований, аналіз на маркери інфекційних хвороб (визначення антитіл до Tr. Pallidum, визначення поверхневого антигену до вірусу гепатиту В, визначення антитіл до гепатиту С, визначення антигену ВІЛ р24 та антитіл до ВІЛ 1/2), визначення рівня тиреотропного гормону, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження сечі та цитологічне дослідження за Папаніколау.

Клінічний аналіз крові проводився автоматичним методом з використанням потокової цитофлоуметрії з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічного фокусування. Аналіз крові на антитіла до Tr. Pallidum проводяться методом реакції пасивної гемаглютинації. Це специфічний тест, створений для пошуку антитіл до Tr. Pallidum. Цей тест більш чутливий, ніж неспецифічні тести, дозволяючи достовірно діагностувати сифіліс. Суть тесту полягає у додаванні в сироватку крові пацієнта з сифілісом спеціального реагенту РПГА (еритроцитів, на поверхні яких є антигени Tr. Pallidum). Якщо в крові пацієнта є антитіла до сифілісу, то еритроцити «склеюються» і випадають в осад, якщо антитіл немає - цього не відбувається. Визначення поверхневого антигену до вірусу гепатиту В, визначення антитіл до гепатиту С, визначення рівня тиреотропного гормону проводилось за технологією імунохемолюмінесценції. Визначення антигену ВІЛ р24 та антитіл до ВІЛ ½ проводилось методом імуноферментного аналізу. Аналіз сечі проводили методом сухої хімії, напівкількісно, колориметрично з пірогалоловим червоним, та нативною мікроскопією.

Цитологічне дослідження з шийки матки проводилося з використанням методу рідинної цитології на етапі відбору пацієнток у дослідження. Зішкріб із шийки матки і з цервікального каналу був узятий за допомогою щіточки Cervix Brush Combi, головну частину щіточки поміщали в піалу з транспортним середовищем CytoRich. У лабораторії рідинний матеріал обробляли за допомогою пристрою SurePath PapTest (Becton Dickinson, USA) під час забарвлення мазків за методом Папаніколау.

Бактеріологічне дослідження проводили шляхом культивування аеробних та анаеробних мікроорганізмів на поживних середовищах. Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводили з цервікального каналу із застосуванням стерильних тампонів. Потім поміщали матеріал у середовище збагачення, витримували в термостаті та через добу робили посіви на поживні середовища (середовище Ендо, середовище Сабуро, середовище Ресселя, жовтково-сольовий, молочно-кислий і кров'яний агар). Видову приналежність при зростанні культури на живильному середовищі оцінювали за стандартними методиками. Крім ідентифікації мікроорганізмів, також визначали їхню чутливість до антибіотиків.

У всіх учасників дослідження проводилась мікроскопія виділень з піхви. Бактеріоскопія проводилась ручним методом з використанням мікроскопу XSP-2CA, об'єktiv x100, та з фарбуванням за Грамом. Матеріал для дослідження набирали при залученні вагітної до дослідження, мікроскопію проводили після забарвлення за Грамом, оцінюючи кількість лейкоцитів, тип мікрофлори, а також наявність таких специфічних мікроорганізмів як *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *C. albicans*.

Всім пацієнткам проводилось визначення рівнів інтерлейкінів IL-6 та IL-8 у цервікальному слизі. Для визначення концентрації IL у цервікальному слизі щіточкою набирали зразок цервікального слизу при огляді шийки матки в дзеркалах та розчиняли у буферному розчині, заморожували при температурі - 40°C. Для цього було застосовано ферментний імуносорбентний аналіз, він же

імуноферментний аналіз (ІФА) (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)), що ґрунтується на виявленні специфічних молекул у зразку. Зразок фіксують на твердій підкладці і додають антитіло, специфічне до маркерної молекули (перше антитіло). Молекули першого антитіла, що не зв'язалися, змивають і додають друге антитіло, яке специфічно зв'язується з першим. До другого антитіла приєднаний фермент, що перетворює незабарвлений субстрат на забарвлений продукт. Додають незабарвлений субстрат і проводять кількісне визначення забарвленого продукту (Chiswick et al., 2012). Зразки цервікально-вагінальної рідини ресуспендували в 350 мл фосфатно-буферного фізіологічного розчину з інгібітором протеази (5 мл/мл). Суспензію центрифугували при 3000 G протягом 2 хв, а надосадову рідину збирали в нову мікроцентрифужну пробірку перед повторенням етапу центрифугування, щоб забезпечити видалення будь-яких клітинних залишків. Безклітинні супернатанти аналізували за допомогою Human Magnetic Screening Assay (Luminex) за допомогою системи Біо-Плекс 200. Аналітично-специфічні скринінгові аналізи Luminex були сформовані для 2 аналітів: ІЛ-6, ІЛ-8. Референтними значеннями для ІЛ-6 було прийнято – 5,0-50,0 пг/мл, а для ІЛ-8 – 1,0- 34 пг/мл.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою JASP 0.18.1. Для порівняння кількісних безперервних даних використовувався t-test Ст'юдента чи Велча. Для порівняння категоріальних величин використовувався точний тест Фішера або критерій χ^2 , а також χ^2 з поправкою Єйтса. Для порівняння даних щодо рівнів інтерлейкінів використовувався U-критерій Манна-Уїтні та тест Вілкоксона. Рівень значимості було встановлено на 0.05.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

3.1. Соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез обстежених вагітних

Протягом 2020-2024 років у Комунальному неприбутковому підприємстві «Перинатальний Центр м. Києва» було обстежено та проаналізовано 181 вагітну пацієнтку в терміні гестації >22 тижнів, серед них 141 вагітна з діагнозом ІЦН, яким проводились різні методи лікування. Решту 40 пацієнток склали здорові вагітні у якості контрольної групи. Аналіз анамнезу залучених пацієнток проводився з метою визначення факторів ризику розвитку ІЦН, що могло б дозволити передбачити та попередити передчасні пологову діяльність.

Вік жінки відіграє важливе значення для її репродуктивної функції. При аналіз клінічно-анамнестичних даних пацієнток, ми виявили, що середній вік жінок в дослідженні становив 31.9 ± 6 років, мінімальний вік – 18 років, а максимальний – 44 роки. При цьому у групі 1 (експериментальній) середній вік становив 31.5 ± 6.3 років, мінімальний вік – 18 років, максимальний вік – 44 роки. У групі 2 (контрольній) середній вік становив 33.2 ± 4.8 років, мінімальний вік – 23 роки, максимальний вік – 44 роки. Таким чином, різниця віку пацієнток у обох групах на була значимою. Учасниць дослідження було розподілено до наступних вікових категорій: 18-24 роки (19 пацієнток), 25-29 років (30 пацієнток), 30-34 роки (45 пацієнток), 35-39 років (37 пацієнток), та 40-45 років (18 пацієнток). Розподіл пацієнток згідно до обраних вікових категорій описано на Таблиці 3.1. та Рисунок 3.1 (Додаток Б).

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнток за віковими групами.

Розподіл пацієнток за віковими групами										
Групи	Вік пацієнток (років)									
	18-24		25-29		30-34		35-39		40-45	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	18	12.77	27	19.15	28	19.86	29	20.57	14	9.93
1А (n=36)	5	13.89	6	16.67	8	22.22	6	16.67	3	8.33
1Б (n=39)	4	10.26	5	12.82	7	17.95	11	28.21	5	12.82
1В (n=31)	6	19.35	6	19.35	7	22.58	4	12.9	3	9.68
1Г (n=35)	3	8.57	10	28.57	6	17.14	8	22.86	3	8.57
2 (n=40)	1	2.5	3	7.5	17	42.5	8	20	4	10

Отримані дані показують, що переважання пацієнток віком 30-34 років у всіх групах, особливо у групі 2, де ця категорія склала 42.5% від числа обстежених здорових породіль. Це може бути пов'язано з найбільшою народжуваністю в цьому віці.

Також було проведено аналіз антропометричних даних пацієнток. Індекс маси тіла (ІМТ) в обох групах був схожий, та склав 23.5 ± 3 кг/м² для усіх пацієнток, 23.59 ± 2.96 кг/м² для групи 1, 23.34 ± 3.18 кг/м² для групи 2. Розподіл пацієнток згідно обраних вагових категорій має наступний вигляд: до категорії 18.5-24.9 кг/м² увійшло 95 пацієнтів з групи 1 та 28 пацієнтів з групи 2, до категорії 25-29.9 кг/м² увійшло 39 пацієнтів з групи 1 та 11 пацієнтів з групи 2, а до категорії 30-34.9 кг/м² увійшло 4 пацієнти з групи 1 та 1 пацієнт з групи 2. Таким чином, у дослідження не увійшли пацієнтки з недостатньою масою тіла, а частка пацієнток, що страждають на ожиріння склала 2.84% у групі 1, та 2.5% у групі 2. Ожиріння є фактором ризику розвитку ускладнень вагітності, таких як гестаційна гіпертензія, великий плід, преєклампсія, та передчасних пологів. Проте між групами не виявлено різниці, що може бути наслідком вибірки малого розміру. Вищевказані дані представлено на Таблиці 3.2 та Рисунку 3.2 (Додаток Б).

Таблиця 3.2.

Розподіл пацієнток за ІМТ.

Розподіл пацієнток за ІМТ

Групи						
	18.5-24.9		25-29.9		30-34.9	
	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	95	67.38	39	27.66	4	2.84
1А (n=36)	27	75.00	7	19.44	2	5.56
1Б (n=39)	24	61.54	13	33.33	0	0.00
1В (n=31)	20	64.52	10	32.26	0	0.00
1Г (n=35)	24	68.57	9	25.71	2	5.71
2 (n=40)	28	70.00	11	27.50	1	2.50

Було також проаналізовано соціальні фактори, що впливають на породіль. Нами було обрано наступні фактори як такі, що могли вплинути на імовірність передчасної пологової діяльності: важка фізична праця (20 пацієток, 14.18% з групи 1 проти 3 пацієток, 7.5% з групи 2), постійний стрес (74 пацієток, 52.48% з групи 1 проти 21 пацієток, 52.5% з групи 2), вживання нікотину включно з цигарками, випаровувачами, заміниками цигарок, та пероральними формами нікотину (16 пацієток, 11.35% з групи 1 проти 3 пацієток, 7.5% з групи 2), вживання алкоголю (7 пацієток, 4.96% з групи 1 проти 3 пацієток, 7.5% з групи 2). Жодна з пацієток не вказала на вживання наркотичних речовин. Серед тих породіль, що працювали, жодна не вказала на дію шкідливих професійних факторів (пил, шкідливі речовини, високий рівень шуму, іонізуюче випромінювання). Як можна побачити з Таблиці 3.3 та Рисунка 3.3 (Додаток Б), різниця між групами не є значущою.

Таблиця 3.3.

Соціальні фактори, що впливали на пацієток.

Особливості соціальних факторів, що впливали на пацієток								
Групи	Соціальні фактори							
	Важка фізична праця		Постійний стрес		Вживання нікотину		Вживання алкоголю	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	20	14.18	74	52.48	16	11.35	7	4.96
1А (n=36)	4	11.11	16	44.44	4	11.11	0	0.00
1Б (n=39)	6	15.38	23	58.97	4	10.26	3	7.69

1В (n=31)	4	12.90	19	61.29	2	6.45	3	9.68
1Г (n=35)	6	17.14	16	45.71	6	17.14	1	2.86
2 (n=40)	3	7.50	21	52.50	3	7.50	3	7.50

При вивченні соматичного анамнезу було виявлено, що у переважної більшості обстежених мала місце екстрагенітальна патологія. Найчастіше пацієнтки мали захворювання серцево-судинної системи, травної, а також кровотворної системи.

Часто пацієнтки мали анемію різного ступеня важкості, а саме 21.28% пацієнток групи 1 та 20% пацієнток групи 2. Власне важка анемія є також фактором ризику передчасних пологів.

До захворювань серцево-судинної системи, які мали місце у 17.02% пацієнток групи 1 та 15 % пацієнток групи 2, входила гіпертонічна хвороба та варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок може призводити до тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, що є одним із проявів тромбофілії. А тромбофілія є потужним чинником розвитку передчасних пологів та ІЦН.

Патологія травної системи мала місце у 9.22% пацієнток групи 1 та у 7.5% пацієнток групи 2. До неї входили такі захворювання, як гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, синдром подразненого кишківника, гастроентерит, закрепи, жовчнокам'яна хвороба.

Ще однією важливою проблемою, особливо для населення України, є ендокринологічні порушення. Вони були виявлені у 7.09% пацієнток групи 1 та у 5% пацієнток групи 2. Найчастішими нозологіями цієї категорії були гіпотиреоз (субклінічний, та клінічно виражений), автоімунний тиреоїдит, цукровий діабет. Саме клінічно виражена патологія щитоподібної залози, як гіпо-, так і гіпертиреоз є факторами ризику передчасних пологів.

Також зустрічались неврологічні розлади (патології органів чуття, мігренозний головний біль) у 4.26% пацієнтів групи 1 та у 7.5% пацієнтів групи 2.

Хронічні рецидивуючі головні болі мігренозного характеру представляють особливий інтерес, адже є свідчення вищої частоти тромбофілій у пацієнтів з мігренями. А тромбофілії є відомим фактором ризику невиношування та ІЦН.

Патологія сечовидільної системи була представлена сечокам'яною хворобою, циститом та хронічним пієлонефритом. Частота розладів цієї системи була 4.26% у групі 1 та 2.5% у групі 2. Беручи до уваги імунологічні зміни під час вагітності, які призводять до реактивації хронічних інфекцій, варто приділяти значну увагу виявленню та лікуванню інфекцій сечостатевого тракту. Адже саме ці патології, серед яких значне місце посідають захворювання, що передаються статевим шляхом, є визнаним фактором ризику розвитку передчасних пологів та ІЦН.

Бронхіт та бронхіальна астма виявлено у 2.13 пацієнтів групи 1 та 5% пацієнток групи 2. Вищенаведені дані відображено на Таблиці 3.4. та Рисунку 3.4 (Додаток Б).

Таблиця 3.4.

Соматичний анамнез учасників дослідження.

Соматичний анамнез учасників дослідження								
Групи	Екстрагенітальна патологія, за системами							
	Серцево-судинна		Сечовидільна		Дихальна		Неврологічна	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	24	17.02	6	4.26	3	2.13	6	4.26
1A (n=36)	8	22.22	2	5.56	0	0	1	2.78
1Б (n=39)	5	12.82	2	5.13	0	0	2	5.13
1В (n=31)	5	16.13	0	0	0	0	1	3.23
1Г (n=35)	6	17.14	2	5.71	3	8.57	2	5.71
2 (n=40)	6	15	1	2.5	2	5	3	7.5
Групи	Екстрагенітальна патологія, за системами							
	Гематологічна		Травна		Ендокринологічна			
	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	30	21.28	13	9.22	10	7.09		
1A (n=36)	8	22.86	5	13.89	2	5.56		
1Б (n=39)	10	25.64	4	10.26	3	7.69		
1В (n=31)	9	29.03	4	12.9	2	6.45		

1Г (n=35)	3	8.57	0	0	3	8.57
2 (n=40)	8	20	3	7.5	2	5

За даними гінекологічного анамнезу, середній вік початку менархе у обстежених пацієнток склав 13.37 ± 1.41 років у групі 1, та 13.65 ± 1.48 років у групі 2. Графічно ці дані представлено на Рисунку 3.5.

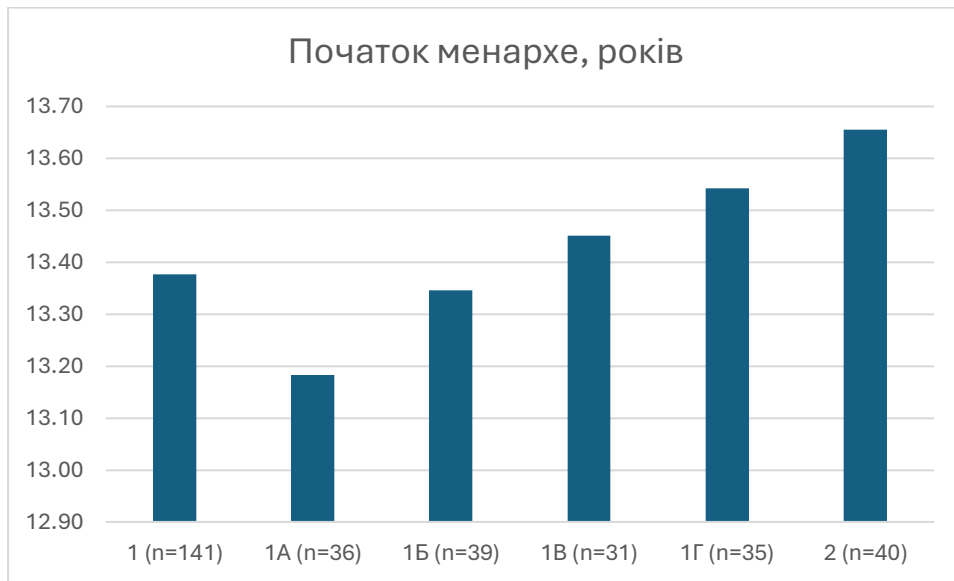


Рис. 3.5. Час початку менархе.

Середній віковий показник початку статевого життя у пацієнток склав 18.49 ± 2.65 років у групі 1, та 18.35 ± 2.75 у групі 2. Дані щодо початку статевого життя наведено у вигляді діаграми на Рисунку 3.6.

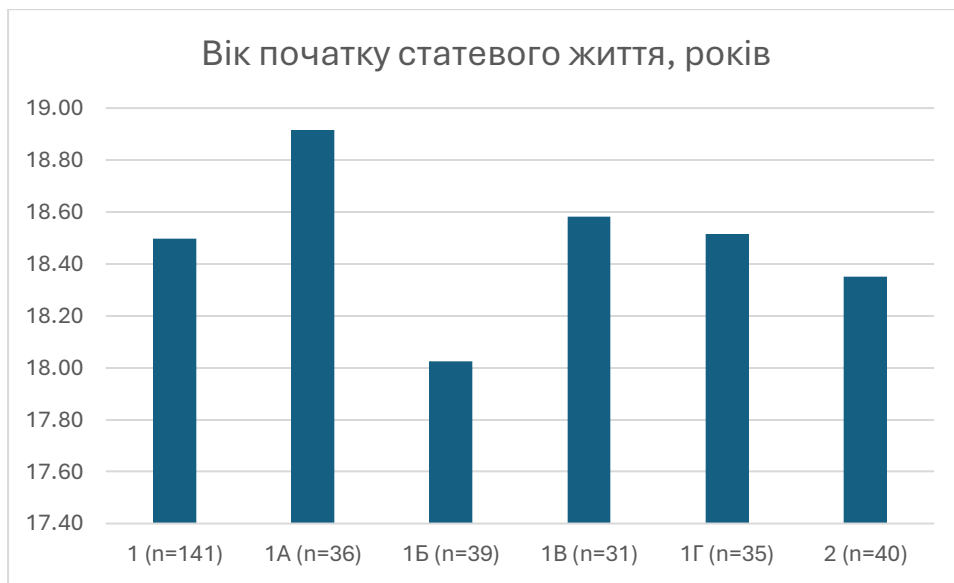


Рис. 3.6. Вік початку статевого життя.

Загальна картина щодо гінекологічного анамнезу пацієнток наведена у Таблиці 3.5 та Таблиці 3.6.

Таблиця 3.5.

Гінекологічний анамнез пацієнток, частина 1.

Гінекологічний анамнез пацієнток, частина 1						
Групи	Параметри					
	Менархе, років		Вік початку статевого життя, років		Єдиний сексуальний партнер	
	середнє	SD*	середнє	SD*	n	%
1 (n=141)	13.38	1.42	18.50	2.66	96	68.09
1A (n=36)	13.18	1.76	18.92	2.43	27	75.00
1Б (n=39)	13.35	1.43	18.03	2.64	26	66.67

						6
						7
1В (n=31)	13.45	1.17	18.58	2.91	23	7
						4
						.
						1
						9
1Г (n=35)	13.54	1.24	18.51	2.70	20	5
						7
						.
						1
						4
2 (n=40)	13.66	1.49	18.35	2.75	28	7
						0
						.
						0
						0
Групи	Параметри					
	Порушення менструального циклу		ЗЗОМТ**	Доброякісні новоутворення матки		
	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	61	43.26	51	36.1 7	9	6.38
1А (n=36)	17	47.22	13	36.1 1	1	2.78
1Б (n=39)	14	35.90	15	38.4 6	2	5.13
1В (n=31)	16	51.61	8	25.8 1	1	3.23
1Г (n=35)	14	40.00	15	42.8 6	5	14.29
2 (n=40)	16	40.00	10	25.0 0	5	12.50

Примітка: * – середнє відхилення;

** – запальні захворювання органів малого тазу.

Таблиця 3.6.

Гінекологічний анамнез пацієнток, частина 2.

Гінекологічний анамнез пацієнток, частина 2	
Групи	Параметри

	Безпліддя		Застосування ДРТ*		Едометріоз		СПКЯ**		Ектопія цервікального епітелію		Кісти яєчників	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	9	6.38	7	4.96	2	1.42	4	2.84	22	15.60	4	2.84
1А (n=36)	1	2.78	1	2.78	0	0.00	1	2.78	7	19.44	1	2.78
1Б (n=39)	2	5.13	1	2.56	1	2.56	0	0.00	7	17.95	2	5.13
1В (n=31)	3	9.68	2	6.45	1	3.23	1	3.23	2	6.45	0	0.00
1Г (n=35)	3	8.57	3	8.57	0	0.00	2	5.71	6	17.14	1	2.86
2 (n=40)	4	10.00	3	7.50	1	2.50	1	2.50	6	15.00	1	2.50

Примітка: * – допоміжні репродуктивні технології;

** – синдром полікістозних яєчників

Наведені дані свідчать, що переважна більшість пацієнток у обох групах мають єдиного статевого партнера (68.09% групи 1 та 70% групи 2). Це дозволяє зробити висновок, що стереотипи сексуальної поведінки у обстежених пацієнток знижують ризик запальних захворювань статевого тракту, особливо захворювань, що передаються статевим шляхом.

Частота запальних захворювань органів малого тазу склала 36.17% у групі 1, та 25% у групі 2. Не зважаючи на відсутність значущої різниці, спостерігається тенденція до збільшеної частоти запальних захворювань органів малого тазу у групі пацієнток з ІЦН. Отримані дані можуть бути пов'язані з хронічним запальним процесом як фактором ризику розвитку ІЦН.

Як можна бачити з Таблиці 5, порушення менструального циклу зустрічаються однаково часто у обох групах, що пояснюється широким спектром можливих менструальних розладів – нерегулярними менструаціями та дисменореєю – болючими менструаціями.

Щодо доброякісних новоутворень матки, то їх частота у наших пацієнтів виявилась вищою у групі здорових породіль – 12.5% проти 6.38% у групі ІЦН. Хоча доброякісні новоутворення матки безпосередньо не викликають ІЦН, наслідки їх

хірургічного лікування можуть викликати механічне пошкодження морфологічної структури тканини шийки матки.

6.38% пацієнток з групи ІЦН та 10% пацієнток з групи здорових вагітних мали діагноз «безпліддя», проте вказали на застосування допоміжних репродуктивних технологій тільки 4.96% пацієнтів з групи 1, та 7.5% з групи здорових породіль. І хоча безпліддя та застосування ДРТ може вказувати на автоімунні чи тромбофілічні проблеми, у нашій вибірці пацієнтів частота таких порушень була нижчою в групі 1. Причиною безпліддя може бути ендометріоз, який було підтверджено лише у 2 пацієнток з групи ІЦН, та 1 пацієнтки з групи здорових породіль. Ще однією причиною безпліддя є синдром полікістозних яєчників, що було діагностовано у 4 (2.84%) пацієнтів групи 1 та 1 пацієнта (2.5%) групи 2. З такою ж частотою у обстежених зустрічаються прості кісти яєчників.

Досить велика частка пацієнток має ектопію цервікального епітелію – 15% у обох групах. Не зважаючи на те, що одним із визнаних факторів ризику розвитку ІЦН є вроджені аномалії матки, жодна з пацієнток у обох групах не мала інформації щодо подібного діагнозу, що може бути викликано малим розміром вибірки, та низькою частотою такої патології.

Для полегшеного візуального сприйняття вищенаведені дані було представлено у вигляді діаграм на Рисунку 3.7 та Рисунку 3.8 (Додаток Б).

Особливу увагу заслуговує аналіз репродуктивного та акушерського анамнезу. Згідно інформації щодо репродуктивного анамнезу, у групі 1 пацієнтки мали 267 вагітностей, а у групі 2 – 73 вагітності. Інформація щодо кількості вагітності по групах показана на Рисунку 3.9.

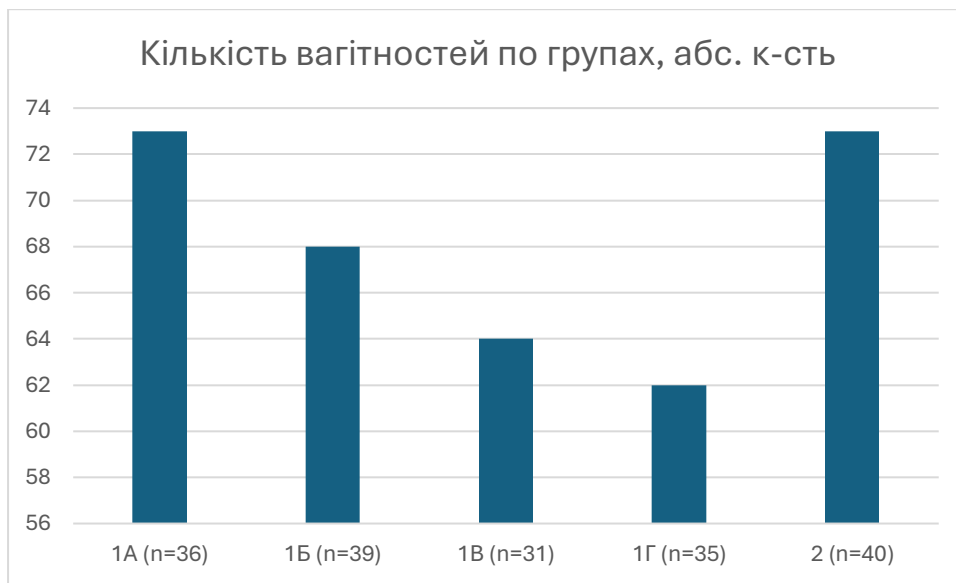


Рис. 3.9. Кількість вагітностей по групах.

Аналіз розподілу пацієнток за кількістю вагітностей в анамнезі показав, що більшість з них мала по 2 вагітності. Деталі наведено у Таблиці 3.7, Рисунку 3.10 та Рисунку 3.11 (Додаток Б).

Таблиця 3.7.

Розподіл пацієнток за кількістю вагітностей.

Розподіл пацієнток за кількістю вагітностей										
Групи	Вагітності (абс. к-сть)									
	0		1		2		3		4	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	22	15.60	26	18.44	51	36.17	29	20.57	13	9.22
1А (n=36)	5	13.89	6	16.67	12	33.33	9	25.00	4	11.11
1Б (n=39)	12	30.77	2	5.13	13	33.33	8	20.51	4	10.26
1В (n=31)	2	6.45	6	19.35	14	45.16	6	19.35	3	9.68
1Г (n=35)	3	8.57	12	34.29	12	34.29	6	17.14	2	5.71
2 (n=40)	7	17.50	11	27.50	9	22.50	8	20.00	5	12.50

Щодо даних акушерського анамнезу, то результати вагітності було розділено по наступних категоріях: вчасні пологи, викидні, завмерлі вагітності, передчасні пологи, аборти.

У групі ЩН очікувано переважна більшість вагітностей закінчилась викиднями (44.57%), 20% вагітностей закінчились пологами в строк, 14.23% –

передчасними пологами, 12.36% вагітностей – завмерлою вагітністю, а у 8.61% – абортами. Натомість, у здорових породіль основна частина вагітностей закінчується вчасними пологами (67.12%), лише 8.22% викиднів, 2.74% завмерлих вагітностей, 12.3% закінчились передчасними пологами, 9.59% пацієнток мали аборти.

Найважливішим ідентифікованим фактором ризику розвитку ІЦН в нашій когорті пацієнтів є саме наявність викиднів та передчасних пологів у анамнезі, що відповідає даним літератури.

Дані досліджень вказують на зв'язок завмерлої вагітності та тромбофілічних станів, а в наших пацієнтів було ідентифіковано значущу різницю в частоті завмерлих вагітностей між вагітними групи 1 та 2. Це дозволяє говорити про завмерлу вагітність як фактор ризику розвитку ІЦН у досліджених пацієнтів.

Ще одним визнаним фактором ризику розвитку ІЦН є наявність багатоплідної вагітності в анамнезі. В нашій вибірці лише у 3 пацієнток з групи 1 була вагітність двійнею в анамнезі, що не дозволяє зробити висновок про статистично значущу різницю. Проте подібний тренд має місце.

Дані щодо акушерського та репродуктивного анамнезу наведено у Таблиці 3.8, та Рисунках 3.12, 3.13 (Додаток Б).

Таблиця 3.8.

Репродуктивний анамнез пацієнток.

Репродуктивний анамнез пацієнток											
Групи	Параметри										
	Кількість вагітностей	Вчасних пологів		Викиднів		Завмерлих вагітностей		Передчасних пологів		Абортів	
	п	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	267	54	20.2 2	11 9	44.5 7	33	12.36	38	14.23	23	8.61
1A (n=36)	73	12	16.4 4	35	47.9 5	9	12.33	11	15.07	6	8.22

1Б (n=39)	68	16	23.5 3	32	47.0 6	8	11.76	7	10.29	5	7.35
1В (n=31)	64	15	23.4 4	22	34.3 8	11	17.19	9	14.06	7	10.9 4
1Г (n=35)	62	11	17.7 4	30	48.3 9	5	8.06	11	17.74	5	8.06
2 (n=40)	73	49	67.1 2	6	8.22	2	2.74	9	12.33	7	9.59

Важливу роль у формуванні неспроможності шийки матки можуть відігравати травматичні маніпуляції, а саме оперативні втручання. Вивчаючи анамнез пацієнток, було обраховано частоту виникнення факторів, що травмують шийку матки. Їх можна умовно поділити на 2 категорії: ті, що мають місце під час пологів, та ті, що мають місце поза вагітністю. До першої категорії було віднесено стрімкі пологи, затяжний другий період пологів, та великий плід. Саме такі події було обрано зважаючи на те, що травма шийки матки (її розрив) в пологах часто не діагностується (як через зменшення частоти огляду в дзеркалах після пологів, так і внаслідок умисної субдіагностики). Завдяки цьому діагноз «розрив шийки матки» рідко зустрічається у наявній документації. До другої категорії віднесено маніпуляції на шийці матки з та без дилатації цервікального каналу. Саме остання категорія втручань найчастіше мала місце у обстежених пацієнток – до 63.83% у групі 1, та до 30% у групі 2. Отримані дані узагальнено у Таблиці 3.9 та Рисунку 3.14 (Додаток Б).

Таблиця 3.9.

Фактори, що травмують шийку матки.

Фактори, що травмують шийку матки в анамнезі у обстежених пацієнток										
Групи	Стрімкі пологи		Затяжний 2 період пологів		Маніпуляції на ШМ з ДЦК*		Маніпуляції на ШМ без ДЦК*		Великий плід	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	28	19.86	22	15.60	90	63.83	80	56.74	35	24.82

1А (n=36)	7	19.44	8	22.22	22	61.11	18	50.00	5	13.89
1Б (n=39)	6	15.38	4	10.26	26	66.67	22	56.41	9	23.08
1В (n=31)	9	29.03	6	19.35	19	61.29	15	48.39	10	32.26
1Г (n=35)	6	17.14	4	11.43	23	65.71	25	71.43	11	31.43
2 (n=40)	2	5.00	1	2.50	12	30.00	9	22.50	3	7.50

Примітка: * – дилатація цервікального каналу.

Ще одним важливим фактором ризику розвитку ІЦН, про який варто згадати, є спадкова схильність. Хоча істміко-цервікальна недостатність має генетичну складову, вона, як правило, не успадковується за простим менделівським принципом. Натомість вважається, що вона є мультифакторною, тобто є результатом сукупного впливу декількох генетичних варіантів та факторів навколишнього середовища. Дослідження показали, що певні гени, пов'язані зі сполучною тканиною та гормональними шляхами, такі як гени рецепторів прогестерону PGR та глюкокортикоїдних рецепторів NR3C1, можуть сприяти розвитку ІЦН. Однак не було виявлено жодного варіанту гена, який би був єдиною причиною виникнення ІЦН. Саме тому було зроблено спробу зібрати інформацію про спадковий анамнез у обстежених пацієнток. Але через те, що переважна більшість пацієнток не мала інформації щодо наявності у її батьків проблем з виношуванням вагітності, систематизувати отриману інформацію не було змоги.

Для отримання кращого уявлення про когорту досліджуваних пацієнток, ми проаналізували довжину шийки матки до проведення інтервенцій. Зрозуміло, що у групі 2 довжина шийки матки була ≥ 26 мм. Пацієнток з першої групи було розподілено на 3 категорії: <15 мм, 15-19 мм, та 20-25 мм. Найбільша частка пацієнток мала довжину шийки матки 20-25 мм, 12.06% мали 15-19 мм, і лише у

4.26% довжина шийки матки складала менше 15 мм. Ці дані представлені на Таблиці 3.10 та Рисунку 3.15 (Додаток Б).

Таблиця 3.10.

Довжина ШМ на момент залучення до дослідження.

Групи	Довжина ШМ на момент залучення до дослідження					
	< 15 мм		15-19 мм		20-25 мм	
	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	6	4.26	17	12.06	118	83.69
1А (n=36)	0	0.00	6	16.67	30	83.33
1Б (n=39)	1	2.56	3	7.69	35	89.74
1В (n=31)	3	9.68	4	12.90	24	77.42
1Г (n=35)	2	5.71	4	11.43	29	82.86
2 (n=40)	0	0.00	0	0.00	0	0.00

Виходячи з отриманої інформації, можна зробити висновок, що у обстеженої когорти пацієнток виділено фактори ризику розвитку ІЦН. До них належать втрати вагітностей та завмерлі вагітності у анамнезі, хірургічні маніпуляції на шийці матки, тромбофілічні стани та пов'язані з ними патології. Не зважаючи на те, що різниця у частоті запальних захворювань органів малого тазу не була статистично значущою між групами, спостерігається тренд до їх більшої частоти в анамнезі у вагітних з ІЦН. Вищевказані дані збігаються з даними літератури, що вказує на її мультифакторіальний патогенез.

Інформація щодо перебігу даної вагітності надано в наступному розділі.

3.2. Особливості перебігу даної вагітності у обстежених пацієнтів

Найважливіший анамнез в контексті нашого дослідження – це інформація щодо перебігу даної вагітності, адже обставини, фактори, захворювання, що впливали на вагітних будуть значною мірою визначати результати дослідження. Саме тому ці дані було винесено до окремого розділу.

В першу чергу важливо було з'ясувати, як саме настала вагітність, чи застосовувались допоміжні репродуктивні технології. ІЦН і безпліддя – це різні стани, і взаємозв'язок між ними недостатньо добре вивчений. Однак існують деякі материнські фактори, які можуть сприяти підвищенню ризику ІЦН під час вагітності у пацієнток з субфертильністю. Іноді безпліддя може бути пов'язане з основними проблемами жіночого репродуктивного здоров'я, такими як гормональний дисбаланс, інфекціями/запаленням або структурними аномаліями репродуктивних органів. Ці проблеми можуть також впливати на шийку матки і сприяти розвитку істміко-цервікальної недостатності. Будь-яке порушення тонкого балансу репродуктивних гормонів може мати вплив на регуляцію менструального циклу, овуляцію та інші важливі процеси в жіночій репродуктивній системі, що призводить до труднощів із зачаттям. Дисбаланс прогестерону та естрогену також впливає на зшивання колагену шийки матки, а зменшення зшивок колагену шийки матки може призвести до ІЦН, втрати вагітності та передчасних пологів. Запалення та рубці, пов'язані з ендометріозом можуть опосередковано впливати на шийку матки, тому безпліддя, спричинене ендометріозом, СПКЯ та міомою матки, може мати негативний вплив на вагітність, починаючи від імплантації та закінчуючи пологами: викликати передчасні пологи, прееклампсію, передчасний розрив плодових оболонок і затримку росту плода. Патофізіологічні стани, такі як ендометріоз та запальні захворювання органів малого тазу, відіграють певну роль в активації передчасного скорочення матки. У нашій когорті пацієнток частота застосування ДРТ була схожа у обох групах – 11.35% проти 10%.

Іншою частою патологією вагітності є гестаційний цукровий діабет. Ця патологія тісно пов'язана з проблемою передчасних пологів, тому вимагає уваги. Гестаційний цукровий діабет часто розвивається у пацієнток з ожирінням, яке підвищує ризик передчасних пологів, особливо у поєднанні з гестаційним цукровим діабетом. Ожиріння провокує метаболічні та імунологічні розлади, включаючи гіперінсулінемію, резистентність до інсуліну, що викликає хронічні запальні процеси у плаценті. Іншим механізмом, що залучений до цього процесу є оксидативний стрес. У нашому дослідженні гестаційний діабет було виявлено у 8.51% пацієнтів групи 1 та у 7.5% пацієнтів групи 2.

Не зважаючи, що власне прееклампсія не викликає ІЦН, її не можна не згадати в контексті факторів, що впливають на поточну вагітність. Прееклампсія викликає важкі, потенційно загрожуючі життю ураження внутрішніх органів та гіпертензію. Це, в свою чергу, викликає плацентарні порушення. Що провокують втрату вагітності. В групі 1 частота прееклампсії склала 7.8%, у групі вагітних без ІЦН – 5%, що відповідає середнім показникам у загальній популяції вагітних.

Важке та персистуюче блювання вагітних також пов'язане з підвищеним ризиком передчасних пологів. Імовірно, це викликано дегідратацією та нутритивним дефіцитом. Серед наших учасників дослідження лише у 1 пацієнтки з першої групи було виявлено таку проблему.

Як і очікувалось, найбільша різниця між групами була отримана при аналізі частоти загрози переривання вагітності, що проявлялась кровотечею зі статевих шляхів. Її причиною може бути відшарування хоріону, а також порушення структури шийки матки через настання її передчасної скоротливої активності. Інколи кровотеча може виникати внаслідок травмування цервікального епітелію. Загроза викидня спостерігалась у 40.43% пацієнток групи 1, в той час як у пацієнток з групи 2 – лише у 15%. Деталі щодо цієї інформації наведено у Таблиці 3.11 та Рисунку 3.16 (Додаток Б).

Таблиця 11.

Особливості перебігу даної вагітності, частина 1.

Перебіг поточної вагітності, частина 1										
Групи	Параметри									
	Застосування ДРТ*		Гестаційний діабет		Прееклампсія		Блювання вагітних		Загроза викидня	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	16	11.35	12.00	8.51	11.00	7.80	1.00	0.71	57.00	40.43
1А (n=36)	2	5.56	6.00	16.67	2.00	5.56	0.00	0.00	16.00	44.44
1Б (n=39)	6	15.38	2.00	5.13	4.00	10.26	0.00	0.00	15.00	38.46
1В (n=31)	6	19.35	1.00	3.23	3.00	9.68	0.00	0.00	13.00	41.94
1Г (n=35)	2	5.71	3.00	8.57	2.00	5.71	1.00	2.86	13.00	37.14
2 (n=40)	4	10.00	3.00	7.50	2.00	5.00	0.00	0.00	6.00	15.00

Примітка: * – допоміжні репродуктивні технології

Іншим вкрай цікавим фактором, що вплинув на вагітних пацієнток є запальні та інфекційні процеси. Окрім респіраторних вірусних інфекцій, значна увага була приділена саме інфекціям сечовидільної системи та вагінітам, особливо бактеріальним вагінозам. Адже саме ці хвороби є одним з пускових механізмів у патогенезі істміко-цервікальної недостатності. По-перше, вони зустрічаються досить часто. В нашому прикладі, частота інфекцій сечовидільної системи у групі ІЦН склала лише 3.55%, у групі 2 – 2.5%, а от частота вагінітів у першій групі значно більша – 15.6%, із значним відривом від групи вагітних без ІЦН, у яких подібні патології спостерігались лише у 5% пацієнтів. Інфекція, та подальший запалення провокує викид цитокінів та інших запальних медіаторів, що спричиняють скорочення матки та передчасні пологи. До запального процесу може також залучатись і сама плацента, що порушує її можливість підтримувати нормальну вагітність. Бактеріальні вагінози, в свою чергу, викликають дисбаланс

вагінального мікробіому, при якому в запальний процес може залучатись шийка матки, що є визнаним фактором ризику розвитку ІЦН та передчасних пологів.

Анемія під час вагітності може спричиняти порушення її нормального перебігу завдяки зниженій доставці кисню тканинам, нутритивному дефіциту, а також активізації прозапальних медіаторів. Важливим є те, що анемія різного ступеню часто діагностується у значної кількості здорових вагітних. В нашій когорті пацієнтів, – у 22.7% з групи 1, та у 20% вагітних групи 2.

Тромбоз глибоких вен, хоч і зустрічається, на щастя, рідко, є проявом тромбофілії, патологічного стану, що, згідно з сучасними уявленнями, є одним з провідних патогенетичних механізмів ІЦН. Окрім цього тромбози також запускають каскади прозапальних реакцій в організмі вагітної. Лише у 1 пацієнтки з першої групи було підтверджено тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, що був спровокований тривалим знерухомленням ноги в ортезі після травми коліна.

І нарешті, серед широкого спектру патологій плаценти у обстежених зустрічались аномалії прикріплення плаценти та фетоплацентарна недостатність із затримкою внутрішньоутробного росту плода. До причин низької плацентації відносять дистрофічні зміни ендометрію, що зустрічається після запальних процесів. Щодо фетоплацентарної недостатності, то до її патогенезу також залучені порушення мікроциркуляції зі схильністю до мікротромбозів. Це може пояснити вдвічі вищу частоту патології плаценти у пацієток першої групи – 14.89% проти 7.5% у другій групі. Вищезазначена інформація представлена на Таблиці 3.12 та Рисунку 3.17 (Додаток Б).

Таблиця 3.12.

Особливості перебігу даної вагітності, частина 2.

Перебіг поточної вагітності, частина 2					
Групи	Параметри				
	Інфекції сечовиділ. системи	Вагініти	Анемія	Тромбози глибоких вен	Патологія плаценти

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1 (n=141)	5.00	3.55	22.00	15.6 0	32.0 0	22.7 0	1.00	0.71	21.00	14.89
1A (n=36)	1.00	2.78	6.00	16.6 7	6.00	16.6 7	0.00	0.00	5.00	13.89
1Б (n=39)	2.00	5.13	11.00	28.2 1	12.0 0	30.7 7	1.00	2.56	6.00	15.38
1В (n=31)	1.00	3.23	1.00	3.23	8.00	25.8 1	0.00	0.00	5.00	16.13
1Г (n=35)	1.00	2.86	4.00	11.4 3	6.00	17.1 4	0.00	0.00	5.00	14.29
2 (n=40)	1.00	2.50	2.00	5.00	8.00	20.0 0	0.00	0.00	3.00	7.50

Перелік публікацій:

1. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary. *Reproductive Health of Woman*, 7, 55–60.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601>
2. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Cervical insufficiency after timely childbirth—What went wrong? *UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN*, 6(169), 13–19. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.169.13>

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК НА МОМЕНТ ЗАЛУЧЕННЯ ДО ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1. Результати загальноклінічних методів дослідження

Насамперед важливо зауважити, що проаналізовані нижче лабораторні методи дослідження планово проводяться усім пацієнткам, що стоять на обліку у КНП «Перинатальний центр м. Києва». До них належать загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень тиреотропного гормону, визначення антитіл до збудника сифілісу, гепатиту В, гепатиту С, та ВІЛ. Також проводяться аналізи вагінальних виділень – визначення рН вагінальних виділень та визначення кількості лейкоцитів у мазку вагінальних виділень.

Загальний аналіз крові – простий, поширений, та водночас важливий тест. Він дає змогу провести базовий скринінг на предмет запального процесу в організмі, оцінити кисеньтранспортну функцію крові, а також, оцінити один із субстратів системи коагуляції – тромбоцити. Вагітність викликає зміни у загальному аналізі крові. По-перше, під час вагітності спостерігається підготовка організму вагітної до майбутньої крововтрати у пологах. Це проявляється підвищенням об'єму плазми та дилуційною анемією, а також підвищенням числа тромбоцитів. У той самий час підвищується потреба організму вагітної у залізі, що також викликає анемію, якщо не відбувається відповідне поступлення заліза з раціоном вагітної. На пізніх стадіях вагітності також спостерігається підйом кількості лейкоцитів, що викликано підвищенням метаболізму та стресом для організму вагітної. Незважаючи на вищевказане, результати цього методу дослідження не показали статистично значущих відмінностей між групами (Таблиця 4.1.1.).

Таблиця 4.1.1.

Показники загальноклінічних методів дослідження обстежених вагітних

Показники загальноклінічних методів дослідження обстежених вагітних										
Показник	Групи									
	1 (n=141)		1Б (n=39)		1В (n=31)		1Г (n=35)		2 (n=40)	
	Серед нє	SD *	Серед нє	SD *	Серед нє	SD *	Серед нє	SD *	Серед нє	SD *
Гемоглобін, г/л	115.8 1	14	110	12. 83	111.9 7	15	109	14. 24	113.9 5	14
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	9.98	3	10	2.7 4	9.94	3	10	2.7 1	10.87	3
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	217.0 8	48	229	46. 90	219.1 0	53	237	71. 22	230.8 0	43

У всіх групах рівень гемоглобіну був дещо зниженим, без суттєвої різниці між групами, як і очікувано під час вагітності. Щодо тромбоцитів, то їх рівень також не відрізнявся між групами. З іншого боку, найцікавіше було проаналізувати рівень лейкоцитів у вагітних з ІЦН та здорових вагітних, адже всім відома запальна складова цієї патології. Проте, як можна побачити з таблиці, у нашому випадку рівень лейкоцитів у вагітних з ІЦН був навіть дещо нижчим, ніж у здорових вагітних ($9.98 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $10.87 \cdot 10^9/\text{л}$). Проте ця різниця не була статистично вірогідною.

Наступним важливим параметром, який необхідно було проаналізувати, був рівень тиреотропного гормону. Зважаючи на те, що гормони щитоподібної залози регулюють численні функції організму, а також те, що як гіпо-, так і гіпертиреоз можуть викликати передчасні пологи, ми шукали, чи буде відрізнятись цей показник у групах вагітних з ІЦН та здорових вагітних. Хоч у групі 1 вагітних з низьким рівнем тиреотропного гормону ($< 0.4 \text{ мкМО/мл}$) було 4.26%, а у групі 2 – 7.5%, а вагітних з високим рівнем тиреотропного гормону ($> 4.5 \text{ мкМО/мл}$) – 1.42% на протипагу відсутності таких пацієнтів у групі 2, така різниця не досягла статистично значущого значення. Проте, враховуючи наявну тенденцію, можна припустити, що за наявності більшої вибірки подібну закономірність можна виявити (Таблиця 4.1.2).

Таблиця 4.1.2.

Рівень тиреотропного гормону

Групи	Рівень тиреотропного гормону, мкМО/мл					
	< 0.4		0.4 - 4.5		> 4.5	
	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	6	4.26	133	94.33	2	1.42
1А (n=36)	1	2.78	35	97.22	0	0.00
1Б (n=39)	3	7.69	36	92.31	0	0.00
1В (n=31)	1	3.23	29	93.55	1	3.23
1Г (n=35)	1	2.86	33	94.29	1	2.86
2 (n=40)	3	7.50	37	92.50	0	0.00

Наступним доступним лабораторним параметром, який був доступний та який заслуговує особливої уваги, це аналіз на інфекції, що передаються статевим шляхом, такі як сифіліс, гепатит В, гепатит С, ВІЛ. Зважаючи на те, що передача збудника вищевказаних інфекцій може відбуватись вертикально, від матері до дитини, це може викликати передчасні пологи, низьку масу тіла плода, а також вроджені вади розвитку плода. Часто наявність однієї з вищевказаних інфекцій пов'язана з ризикованою сексуальною поведінкою, яка є відомим фактором ризику виникнення неспецифічних запальних процесів статевих шляхів, таких як вагініти. Це, в свою чергу, викликає переважання порушення цитокінового балансу в бік прозапальних цитокінів, а також провокує порушення нормального мікробіоценозу. Саме через це аналіз результатів цих лабораторних досліджень був вкрай важливим. Фактором, що значно обмежує можливість зробити висновки щодо зв'язку сифілісу, гепатиту В, гепатиту С, ВІЛу та ІЦН є те, що КНП «Перинатальний центр м. Києва» не спеціалізується на наданні допомоги вагітним з інфекційними ускладненнями, тому ці вагітні у переважній більшості потрапляють до іншого закладу, що спеціалізується на цьому. Тому у нашій когорті зустрілись лише поодинокі випадки вказаних вище інфекцій. Це робить неможливим статистичний аналіз отриманих даних та формулювання висновків з приводу зв'язку сифілісу, гепатиту В, гепатиту С, ВІЛу та ІЦН (Таблиця 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Інфекції

Інфекції								
Групи	Параметри							
	Сифіліс		Гепатит В		Гепатит С		ВІЛ	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	1	0.71	1.00	0.71	0.00	0.00	0.00	0.00
1А (n=36)	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1Б (n=39)	0	0.00	1.00	2.56	0.00	0.00	0.00	0.00
1В (n=31)	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1Г (n=35)	1	2.86	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2 (n=40)	1	2.50	0.00	0.00	1.00	2.50	1.00	2.50

Надважливим лабораторним дослідженням, що є дешевим та чутливим засобом скринінгу вагітних на предмет різноманітних патологій є загальний аналіз сечі. Нами було відібрано наступні 3 важливих параметри аналізу сечі як такі що представляють найбільший інтерес: білок, лейкоцити, та бактерії. Щодо протеїнурії, яка є одним із основних проявів прееклампсії, гестаційної гіпертензії, хронічної хвороби нирок, важливо зазначити, що вона також може виявлятися при інфекційних захворювань сечової системи. А саме інфекції сечової системи є найважливішими для нашого дослідження, адже вони мають значний вплив на активацію прозапальних цитокінів, і, як наслідок, підвищують ризик передчасних пологів. Іншими параметрами загального аналізу сечі, що пов'язані з інфекціями сечової системи є лейкоцити та бактерії. Наявність бактерій у сечі, безсимптомна бактеріурія, може мати вплив на перебіг вагітності та підвищувати ризик передчасних пологів. До її причин входить колонізація сечовивідних шляхів бактеріями, що населяють шлунково-кишковий тракт, наприклад *E. Coli*, а також зміни сечовидільної системи, що викликані вагітністю, а саме розширення сечоводів та зниження тону сечового міхура, що також створює сприятливий фон для росту мікроорганізмів. Якщо ж безсимптомна бактеріурія вчасно не лікується, вона може перейти у запальні захворювання сечовидільних шляхів, а в окремих випадках, у запальні захворювання нирок. Це проявляється наявністю лейкоцитів у сечі. Тому цей параметр нами також було обрано для вивчення (Таблиця 4.1.4). Як можна бачити, в цьому параметрі з'являється статистично значуща різниця – у групі

1 достовірно більше випадків бактеріурії (13 проти 2 випадків) та протейнурії (11 проти 2 випадків) у порівнянні з групою 2.

Таблиця 4.1.4

Результати загального аналізу сечі

Результати загального аналізу сечі						
Групи	Параметри					
	Білок		Лейкоцити		Бактерії	
	п	%	п	%	п	%
1 (n=141)	11*	7.80	5	3.55	13*	9.22
1А (n=36)	2	5.56	1	2.78	2	5.56
1Б (n=39)	4	10.26	2	5.13	4	10.26
1В (n=31)	3	9.68	1	3.23	3	9.68
1Г (n=35)	2	5.71	1	2.86	4	11.43
2 (n=40)	2	5.00	1	2.50	2	5.00

Примітка: * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою 2

Наступним важливим для нашого дослідження аналізом стало визначення параметрів вагінальних виділень. І хоч рН та кількість лейкоцитів у мазку вагінальних виділень не є специфічними показниками, таке дослідження є досить чутливим до запальних змін та порушення мікробіому пологових шляхів породіллі, а також, що не менш важливо, є простим та дешевим дослідженням. Дещо кисле середовище статевих шляхів жінки (зазвичай в межах від рН 3.8 до 4.5) служить захисним бар'єром, який вносить значний вклад у попередження висхідного інфікування бактеріями та грибками. З іншого боку, кисле середовище є також оптимальним для росту та розмноження лактобацил, що також попереджає надмірний ріст умовно патогенної мікрофлори. Хоча $pH > 4.5$ часто зустрічається у нашій вибірці у пацієток з ІЦН, виявилось, що у здорових породіль лужне середовище у піхві також не є рідкісною знахідкою (28.37% проти 25%) (Таблиця 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

рН вагінальних виділень

рН вагінальних виділень

Групи	pH > 4.5	
	n	%
1 (n=141)	40	28.37
1A (n=36)	11	30.56
1Б (n=39)	10	25.64
1В (n=31)	9	29.03
1Г (n=35)	10	28.57
2 (n=40)	10	25.00

Більш значимим показником з позиції порушення цитокінового балансу, який є провідним у патогенетичному механізмі ІЦН, є кількість лейкоцитів у мазку вагінальних виділень. Цей параметр є чутливим до бактеріальних вагінозів, грибкових інфекцій, захворювань, що передаються статевим шляхом. Також було показано, що лейкоцитоз вагінальних виділень пов'язаний з передчасними пологами. У наших пацієнтів саме лейкоцитоз (> 49 лейкоцитів у мазку) виявився показником, різниця якого була статистично значущою між групою 1 та 2 (29 випадків проти 5 випадків) (Таблиця 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Кількість лейкоцитів у мазку вагінальних виділень

Кількість лейкоцитів у мазку вагінальних виділень						
Групи	< 30		30 - 49		> 49	
	n	%	n	%	n	%
1 (n=141)	63	44.68	49	34.75	29*	20.57
1A (n=36)	23	63.89	6	16.67	7	19.44
1Б (n=39)	13	33.33	14	35.90	12	30.77
1В (n=31)	14	45.16	10	32.26	7	22.58
1Г (n=35)	13	37.14	19	54.29	3	8.57
2 (n=40)	21	52.50	14	35.00	5	12.50

Примітка: * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою 2

Отже, серед лабораторних показників, які планово визначаються у всіх вагітних, які стоять на обліку у КНП «Перинатальний центр м. Києва», в нашій когорті значуща різниця між групою пацієнток з ІЦН та здоровими породіллями спостерігалась лише у наступних параметрах: протеїнурія, бактеріурія, та лейкоцитоз у мазку вагінальних виділень. Отримані результати підтримують роль

порушення імунологічного балансу в бік прозапальних факторів у патогенезі ІЦН та передчасних пологів.

Перелік публікацій:

1. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary. *Reproductive Health of Woman*, 7, 55–60.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601>
2. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2024). Type of suture material for cervical cerclage: The lost puzzle piece of isthmic-cervical insufficiency treatment. *UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS*, 3(99), 38–45.
[https://doi.org/10.15574/PP.2024.3\(99\).3845](https://doi.org/10.15574/PP.2024.3(99).3845)
3. Chernega, V., Bila, V., & Zahorodnia, O. (2024). Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 149(3), 58–65.
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65)

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ІЦН

5.1. Бактеріологічні та бактеріоскопічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН

У попередніх розділах нами було висвітлено різноманітні аспекти проблеми ІЦН, а також наявні методи менеджменту цієї патології. Результати лікування, що на сьогодні не є задовільними у більше ніж третини пацієнтів, диктують необхідність подальшого пошуку оптимальної стратегії ведення. Серед існуючих на сьогодні підходів виділяють наступні: використання прогестерону вагінально, накладання серкляжу за допомогою плетеного або монофіламентного шовного матеріалу, або використання песарію. Для визначення оптимального підходу авторами було проаналізовано лабораторні та клінічні показники. Серед лабораторних показників було вивчено результати бактеріоскопії, бактеріологічного дослідження не предмет виявлення умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. До лабораторних показників також віднесено визначення рівнів інтерлейкінів 6 та 8, а також їх динаміка. Для зручності подання результатів до лабораторних показників було також долучено інформацію щодо наявності у пацієнток скарг, що стосуються неприємних відчуттів в області зовнішніх статевих органів (деталі щодо цього наведено у розділі «Матеріали та методи дослідження»).

Нижче наведено інформацію щодо порівняння результатів всередині груп на момент початку та кінця лікування. З метою статистичного аналізу було використано аналіз χ^2 .

Таблиця 5.1.

Порівняння результатів обстеження пацієнтів з групи прогестерону на початку дослідження та на момент зняття шва.

Група Параметр	Скарги		Бактеріоскопія		Умовно-патогенна м/ф		Патогенна м/ф	
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ
Прогестерон, початок*	8	28	11	25	9	27	5	31
Прогестерон, кінець*	7	29	11	25	8	28	5	31
Значення Р	0.77		1		0.78		1	

Примітки: *Дані наведено у вигляді абсолютного числа.

Як можна бачити з Таблиці 5.1., у групі прогестерону динаміка вищезазначених показників не була статистичної значущості.

Таблиця 5.2.

Порівняння результатів обстеження пацієнтів з групи плетеного шва на початку дослідження та на момент зняття шва.

Група Параметр	Скарги		Бактеріоскопія		Умовно-патогенна м/ф		Патогенна м/ф	
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ
Плетений шов, початок*	11	28	14	25	13	26	8	31
Плетений шов, кінець*	12	27	17	22	22	17	8	31
Значення Р	0.8		0.48		0.04		1	

Примітки: *Дані наведено у вигляді абсолютного числа.

З Таблиці 5.2. можна зробити висновок, що серед проаналізованих параметрів значуща негативна динаміка спостерігалась для виявлення умовно-патогенної мікрофлори за результатами мікробіологічного дослідження.

Таблиця 5.3.

Порівняння результатів обстеження пацієнтів з групи монофіламентного шва на початку дослідження та на момент зняття шва.

Група Параметр	Скарги		Бактеріоскопія		Умовно-патогенна м/ф		Патогенна м/ф	
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ
Монофіламентний шов, початок*	5	26	7	24	7	24	5	26
Монофіламентний шов, кінець*	3	28	6	25	8	23	5	26
Значення Р	0.44		0.75		0.76		1	

Примітки: *Дані наведено у вигляді абсолютного числа.

Щодо групи пацієнтів, яким було виконано серкляж монофіламентним шовним матеріалом, то у цій когорті пацієнтів також відсутня значуща динаміка показників.

Таблиця 5.4.

Порівняння результатів обстеження пацієнтів з групи песарію на початку дослідження та на момент зняття шва.

Група Параметр	Скарги		Бактеріоскопія		Умовно-патогенна м/ф		Патогенна м/ф	
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ
Песарій, початок*	19	16	16	19	18	17	9	26
Песарій, кінець*	17	18	15	20	18	17	9	26

Значення Р	0.63	0.81	1	1
------------	------	------	---	---

Примітки: *Дані наведено у вигляді абсолютного числа.

Як видно з Таблиці 5.4, у групі прогестерону у значної кількості пацієнтів знайдено незадовільно результати досліджень, проте зважаючи на відсутність динаміки по цих показниках, число Р не набуло критичних значень для жодного з параметрів.

Таблиця 5.5.

Порівняння результатів обстеження пацієнтів з групи контролю на початку дослідження та на момент зняття шва.

Група Параметр	Скарги		Бактеріоскопія		Умовно-патогенна м/ф		Патогенна м/ф	
	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ	ТАК	НІ
Контроль, початок*	6	34	8	32	6	34	5	35
Контроль, кінець*	6	34	8	32	7	33	4	36
Значення Р	1		1		0.76		0.72	

Примітки: *Дані наведено у вигляді абсолютного числа.

Очікувано, що у контрольній групі не буде суттєвої різниці між результатами досліджень на початку та в кінці лікування.

Наступним кроком у аналізі отриманих даних було порівняння параметрів між групами, але в межах одного візиту (або на початку, або в кінці лікування). Порівняння проводилось за наступною схемою:

Таблиця 5.6.

Схема порівняння даних груп між собою для подальшого аналізу.

Прогестерон-плетений	Плетений-моно	Моно-песарій	Песарій-контроль
Прогестерон-моно	Плетений-песарій	Моно-контроль	

Прогестерон-песарій	Плетений-контроль		
Прогестерон - контроль			

При цьому кожна з вищевказаних пар була проаналізована двічі – на початку та в кінці лікування. Для зручності нижче буде наведено лише ті пари груп та ті параметри, для яких було знайдено статистично значущу різницю. Для статистичного аналізу було використано аналіз χ^2 , а також точний тест Фішера для оцінки співвідношення шансів.

Таблиця 5.7.

Прогестерон у порівнянні з песарієм: скарги на початку лікування.

	Скарги ПГ- ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
ПРОГЕСТЕРОН+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЕСАРІЙ	19	16	7.742	0.005	1.403	0.007
ПРОГЕСТЕРОН	8	28				

При аналізі Таблиці 5.7 можна дійти висновку, що на початку лікування частота скарг при застосуванні песарію вище, ніж при застосуванні прогестерону. Імовірність виникнення скарг у такому випадку в 1.4 рази вища.

Таблиця 5.8.

Прогестерон у порівнянні з песарієм: умовно-патогенна флора на початку лікування.

	Умовно- патогенна ПГ- ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
ПРОГЕСТЕРОН+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЕСАРІЙ	18	17	5.26	0.022	1.139	0.029
ПРОГЕСТЕРОН	9	27				

У Таблиці 5.8 легко бачити, що на початку лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж при застосуванні

прогестерону. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.13 рази вища.

Таблиця 5.9.

Прогестерон у порівнянні з плетеним швом: умовно-патогенна флора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна_ПГ-ПЛЕТЕНИЙ_2		X ²		Тест Фішера	
	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПРОГЕСТЕРОН+ПЛЕТЕНИЙ_2						
ПЛЕТЕНИЙ	22	17	9.117	0.003	1.489	0.004
ПРОГЕСТЕРОН	8	28				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні плетеного шва вища, ніж при застосуванні прогестерону. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.48 рази вища.

Таблиця 5.10.

Прогестерон у порівнянні з песарієм: скарги в кінці лікування.

	Скарги_ПГ-ПЕСАРІЙ_2		X ²		Тест Фішера	
	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПРОГЕСТЕРОН+ПЕСАРІЙ_2						
ПЕСАРІЙ	17	18	6.728	0.009	1.344	0.013
ПРОГЕСТЕРОН	7	29				

В кінці лікування частота скарг при застосуванні песарію вище, ніж при застосуванні прогестерону. Імовірність скарг у такому випадку в 1.34 рази вища.

Таблиця 5.11.

Прогестерон у порівнянні з песарієм: умовно-патогенна флора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна ПГ-ПЕСАРІЙ_2		X ²		Тест Фішера	
ПРОГЕСТЕРОН+ПЕСАРІЙ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЕСАРІЙ	18	17	6.522	0.011	1.29	0.014
ПРОГЕСТЕРОН	8	28				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж при застосуванні прогестерону. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.29 рази вища.

Таблиця 5.12.

Плетений шов у порівнянні з песарієм: скарги на початку лікування.

	Скарги_ПЛЕТЕНИЙ-ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЕСАРІЙ	19	16	5.205	0.023	1.091	0.033
ПЛЕТЕНИЙ	11	28				

На початку лікування частота скарг при застосуванні песарію вища, ніж при застосуванні плетеного шва. Імовірність скарг у такому випадку в 1.09 рази вища.

Таблиця 5.13.

Плетений шов у порівнянні з контрольною групою: результати бактеріоскопії в кінці лікування.

	Бактеріоскопія_ПЛЕТЕНИЙ-КОНТРОЛЬ_2		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+КОНТРОЛЬ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	8	32	5.08	0.024	1.114	0.031
ПЛЕТЕНИЙ	17	22				

В кінці лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі плетеного шва, ніж у контрольній групі. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.11 разів вища.

Таблиця 5.14.

Плетений шов у порівнянні з контрольною групою: умовно-патогенна флора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна_ПЛЕТЕНИЙ-КОНТРОЛЬ_2		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+КОНТРОЛЬ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	7	33	12.86	0.001	-1.783	0.001
ПЛЕТЕНИЙ	17	22				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні плетеного шва вища, ніж у контрольній групі. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.78 рази вища.

Таблиця 5.15.

Плетений шов у порівнянні з монофіламентним: скарги в кінці лікування.

	Скарги_ПЛЕТЕНИЙ-МОНО_2		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+МОНО_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	3	28	4.564	0.033	-1.404	0.042
ПЛЕТЕНИЙ	12	27				

В кінці лікування частота скарг при застосуванні плетеного шва вище, ніж при застосуванні монофіламентного шва. Імовірність скарг у такому випадку в 1.4 рази вища.

Таблиця 5.16.

Плетений шов у порівнянні з монофіламентним: незадовільні результати бактеріоскопії в кінці лікування.

	Бактеріоскопія_ПЛЕТЕНИЙ-МОНО_2		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+МОНО_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	6	25	4.598	0.032	-1.153	0.042
ПЛЕТЕНИЙ	17	22				

В кінці лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі плетеного шва, ніж при застосуванні монофіламентного шва. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.15 разів вища.

Таблиця 5.17.

Плетений шов у порівнянні з монофіламентним: умовно-патогенна мікрофлора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна_ПЛЕТЕНИЙ-МОНО_2		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ+МОНО_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	8	23	6.605	0.01	-1.294	0.015
ПЛЕТЕНИЙ	22	17				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні плетеного шва вище, ніж при застосуванні монофіламентного шва. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.29 рази вища.

Таблиця 5.18.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: скарги на початку лікування.

	Скарги_МОНО-ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	5	26	10.343	0.001	-1.791	0.002
ПЕСАРІЙ	19	16				

На початку лікування частота скарг при застосуванні песарію вище, ніж при застосуванні монофіламентного шва. Імовірність виникнення скарг у такому випадку в 1.79 рази вища.

Таблиця 5.19.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: незадовільні результати бактеріоскопії на початку лікування.

	Бактеріоскопія_МОНО-ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	7	24	3.875	0.049	-1.044	0.05
ПЕСАРІЙ	16	19				

На початку лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі песарію, ніж у групі монофіламентного шва. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.04 разів вища.

Таблиця 5.20.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: умовно-патогенна мікрофлора на початку лікування.

	Умовно-патогенна_МОНО-ПЕСАРІЙ_1		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	7	24	5.814	0.016	-1.269	0.022
ПЕСАРІЙ	18	17				

На початку лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж при застосуванні монофіламентного шва. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.26 рази вища.

Таблиця 5.21.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: скарги в кінці лікування.

	Скарги_МОНО-ПЕСАРІЙ_2		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	3	28	11.775	0.001	-2.143	0.001
ПЕСАРІЙ	17	18				

В кінці лікування частота скарг при застосуванні песарію вища, ніж у групі монофіламентного шва. Імовірність скарг у такому випадку в 2.14 рази вища.

Таблиця 5.22.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: незадовільні результати бактеріоскопії в кінці лікування.

	Бактеріоскопія_МОНО-ПЕСАРІЙ_2		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	6	25	4.186	0.041	-1.122	0.043
ПЕСАРІЙ	15	20				

В кінці лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі песарію, ніж у групі монофіламентного шва. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.12 рази вища.

Таблиця 5.23.

Монофіламентний шов у порівнянні з песарієм: умовно-патогенна мікрофлора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна_МОНО-ПЕСАРІЙ_2		X ²		Тест Фішера	
МОНО+ПЕСАРІЙ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
МОНО	8	23	4.52	0.033	-1.096	0.045
ПЕСАРІЙ	18	17				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж у групі монофіламентного шва. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.09 рази вища.

Таблиця 5.24.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: скарги на початку лікування.

	Скарги_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_1		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	6	34	12.964	0.001	-1.878	0.001
ПЕСАРІЙ	19	16				

На початку лікування частота скарг при застосуванні песарію вища, ніж у контрольній групі. Імовірність скарг у такому випадку в 1.87 рази вища.

Таблиця 5.25.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: незадовільні результати бактеріоскопії на початку лікування.

	Бактеріоскопія_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_1		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	8	32	5.672	0.017	-1.197	0.025
ПЕСАРІЙ	16	19				

На початку лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі песарію, ніж у контрольній групі. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.19 разів вища.

Таблиця 5.26.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: умовно-патогенна мікрофлора на початку лікування.

	Умовно-патогенна_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_1		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_1	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	6	34	11.384	0.001	-1.765	0.001
ПЕСАРІЙ	18	17				

На початку лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж у контрольній групі. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.76 рази вища.

Таблиця 5.27.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: скарги в кінці лікування.

	Скарги_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_2		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	6	34	9.895	0.002	-1.653	0.002
ПЕСАРІЙ	17	18				

В кінці лікування частота скарг при застосуванні песарію вища, ніж у контрольній групі. Імовірність скарг у такому випадку в 1.65 рази вища.

Таблиця 5.28.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: незадовільні результати бактеріоскопії в кінці лікування.

	Бактеріоскопія_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_2		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	8	32	4.587	0.032	-1.083	0.045
ПЕСАРІЙ	15	20				

В кінці лікування незадовільні результати бактеріоскопії частіше зустрічаються у групі песарію, ніж у контрольній групі. Імовірність незадовільних результатів бактеріоскопії в такому випадку в 1.08 разів вища.

Таблиця 5.29.

Песарій у порівнянні з контрольною групою: умовно-патогенна мікрофлора в кінці лікування.

	Умовно-патогенна_ПЕСАРІЙ-КОНТРОЛЬ_2		X ²		Тест Фішера	
ПЕСАРІЙ+КОНТРОЛЬ_2	+	-	Значення	P	Log OR	P
КОНТРОЛЬ	7	33	9.67	0.002	-1.584	0.003
ПЕСАРІЙ	18	17				

В кінці лікування частота виявлення умовно-патогенної флори при застосуванні песарію вища, ніж у контрольній групі. Імовірність виявлення умовно-патогенної флори у такому випадку в 1.58 рази вища.

Зважаючи на великий об'єм інформації, доцільно її узагальнити (Таблиця 5.30), виходячи з Таблиці 5.6, схеми порівняння даних груп між собою. Для зручності, напівжирним шрифтом виділено групу з кращими результатами. У дужках наведено, для яких саме параметрів було отримано кращі результати.

Таблиця 5.30.

Узагальнення інформації щодо порівняння по групах скарг, результатів бактеріоскопії, бактеріологічного дослідження.

ПРОГЕСТЕРОН- плетений (бактеріологія)	Плетений- МОНО (скарги, бактеріоскопія, бактеріологія)	МОНО -песарій (скарги, бактеріоскопія, бактеріологія)	Песарій- КОНТРОЛЬ (скарги, бактеріоскопія, бактеріологія)
Прогестерон-моно	ПЛЕТЕНИЙ- песарій (скарги,	Моно-контроль	
ПРОГЕСТЕРОН- песарій (скарги, бактеріологія)	Плетений- КОНТРОЛЬ (бактеріоскопія, бактеріологія		
Прогестерон - контроль			

Варто зауважити декілька важливих ідей. У випадку пар, що не мають переваги (прогестерон-моно, прогестерон-контроль, моно-контроль), це варто розцінювати як відсутність значущих ускладнень від обраного методу лікування у порівнянні з контрольною групою. Також цікаво відмітити, що серед жодної з пар не було вираженої переваги у виявленій патогенній мікрофлорі за даними бактеріологічного методу дослідження.

5.2. Імунологічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН

Наступним критерієм лабораторної оцінки ефективності різних методів лікування є оцінка його впливу на імунологічний фон вагітної. Це було досліджено за допомогою вимірювань рівня ІЛ-6 та ІЛ-8 та їх подальшого аналізу.

Спершу проаналізовано внутрішньогрупову різницю рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8 на початку та в кінці лікування. Результати цього узагальнено у Таблиці 5.31. Для цього використано тест Вілкоксона.

Таблиця 5.31.

Внутрішньогрупова різниця рівнів інтерлейкінів на початку та в кінці лікування.

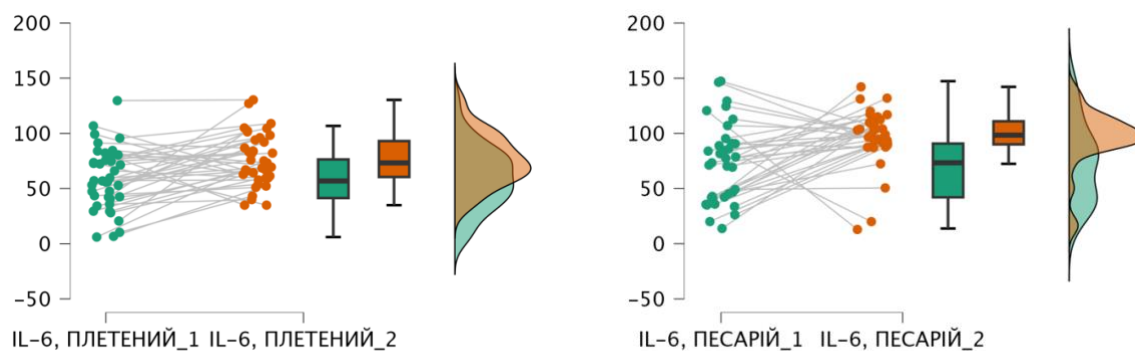
Параметр*	Середнє	SD**	P
ІЛ-6, ПРОГЕСТ_1	30.896	16.145	0.226
ІЛ-6, ПРОГЕСТ_2	27.467	13.637	
ІЛ-6, ПЛЕТЕНИЙ_1	58.816	28.068	<0.05
ІЛ-6, ПЛЕТЕНИЙ_2	76.134	23.311	
ІЛ-6, МОНО_1	37.079	21.635	0.053
ІЛ-6, МОНО_2	27.620	12.864	
ІЛ-6, ПЕСАРІЙ_1	72.556	35.907	<0.05
ІЛ-6, ПЕСАРІЙ_2	96.617	26.188	
ІЛ-6, КОНТРОЛЬ_1	25.744	13.182	0.59
ІЛ-6, КОНТРОЛЬ_2	23.690	7.679	
ІЛ-8, ПРОГЕСТ_1	2393.311	835.663	0.171
ІЛ-8, ПРОГЕСТ_2	2604.091	335.572	

Параметр*	Середнє	SD**	P
ІЛ-8, ПЛЕТЕНИЙ_1	2606.509	955.588	<0.05
ІЛ-8, ПЛЕТЕНИЙ_2	3812.406	935.466	
ІЛ-8, МОНО_1	2708.834	600.004	0.367
ІЛ-8, МОНО_2	2915.828	901.951	
ІЛ-8, ПЕСАРІЙ_1	3109.173	1093.858	<0.05
ІЛ-8, ПЕСАРІЙ_2	4134.091	886.115	
ІЛ-8, КОНТРОЛЬ_1	1927.449	387.767	0.354
ІЛ-8, КОНТРОЛЬ_2	2047.041	683.719	

Примітки: *1 – на початку лікування, 2 – в кінці лікування;

** – Стандартне відхилення.

Легко бачити, що статистично значуща динаміка рівня ІЛ-6 та ІЛ-8 спостерігається у групі плетеного шва та песарію. Візуально ці дані наведено на Рисунку 5.1.



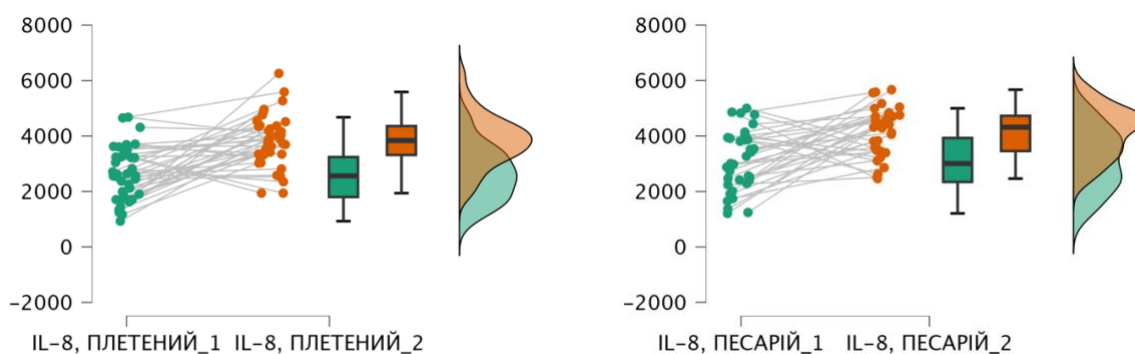


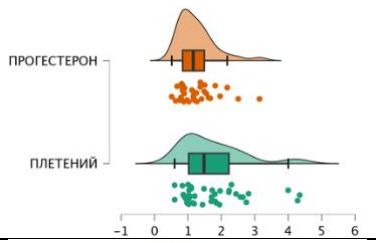
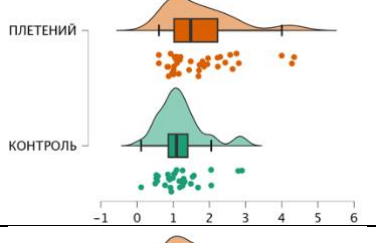
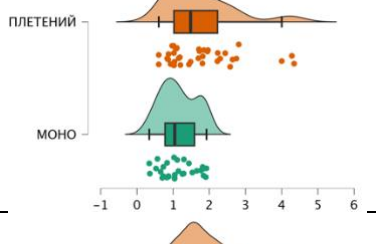
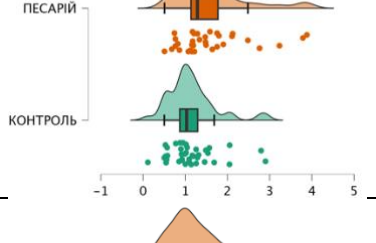
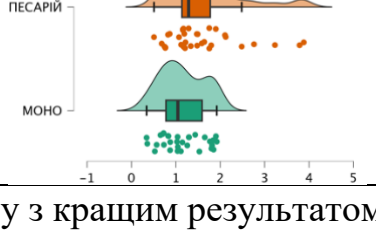
Рис 5.1. Візуальна репрезентація даних щодо внутрішньогрупової різниці рівнів інтерлейкінів 6 та 8 на початку та в кінці лікування у групі плетеного шва та песарію.

Наступним кроком стало порівняння динаміки зміни рівня інтерлейкінів між групами. Нами було обрано такий термін, як «фактор», щоб позначити цю динаміку. Фактор обраховувався наступним чином – рівень інтерлейкіну в кінці лікування було поділено на рівень цього інтерлейкіну на початку лікування. Для статистичної обробки цього показника використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Отримані дані узагальнено нижче. Для кращого сприйняття даних, було прийнято рішення вносити до таблиць лише результати, що досягли статистичної значущості ($P < 0.05$).

Таблиця 5.32.

Порівняння динаміки рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8 між групами.

Показник	Група*	N	Середнє	SD**	Діаграма
ІЛ-6, фактор	ПЛЕТЕНИЙ	39	1.967	2.192	
	ПРОГЕСТЕРОН	36	1.364	1.47	
	ПЕСАРІЙ	35	1.876	1.506	
	ПРОГЕСТЕРОН	36	1.364	1.47	
	КОНТРОЛЬ	31	1.199	0.188	
	ПЛЕТЕНИЙ	39	2.192	1.115	
	МОНО	31	1.468	2.845	
	ПЛЕТЕНИЙ	39	1.967	2.192	
	МОНО	31	1.468	2.845	
	ПЕСАРІЙ	35	1.876	1.506	
	КОНТРОЛЬ	40	1.242	0.945	
	ПЕСАРІЙ	35	1.876	1.506	

IL-8, фактор	ПЛЕТЕНИЙ	39	1.734	0.954	
	ПРОГЕСТЕРОН	36	1.248	0.55	
	КОНТРОЛЬ	31	1.195	0.622	
	ПЛЕТЕНИЙ	39	1.734	0.954	
	МОНО	31	1.154	0.488	
	ПЛЕТЕНИЙ	39	1.734	0.954	
	КОНТРОЛЬ	40	1.142	0.569	
	ПЕСАРИЙ	35	1.561	0.821	
	МОНО	31	1.154	0.488	
	ПЕСАРИЙ	35	1.561	0.139	

Примітки: * – напівжирним шрифтом виділено групу з кращим результатом

** – середнє відхилення

Варто зробити коротке резюме викладеного вище, що стосується імунологічного статусу балансу вагітних з ІЦН та різними видами лікування. Результати показують, що найбільше підвищують рівень інтерлейкінів такі лікувальні заходи як встановлення акушерського песарію, та використання поліфіламентного шовного матеріалу для накладення серкляжу. Такі висновки є щонайменше очікуваними та логічними, адже перераховані вище інтервенції пов'язані з тривалим знаходженням у організмі вагітної, а також мають значну

площу поверхні. Усі ці фактори сприяють розмноженню умовно-патогенної мікрофлори, що порушує нормальний біоценоз пологових шляхів, а це в свою чергу напряму впливає на локальний імунологічний статус, зміщуючи його в сторону прозапального. Така позиція також підкріплюється результатами попередньої частини цього розділу, у якому також наголошується на субоптимальні результати із застосуванням таких методик. Зважаючи на те, що дозрівання пологових шляхів, підготовка до розродження у нормальних фізіологічних умовах відбувається за сприяння прозапальних цитокінів, оптимальним методом лікування має бути такий, що найменше викликає підвищення рівня прозапальних біологічно активних речовин. З огляду на викладене вище, найбільш привабливим методом лікування є використання серкляжу за допомогою монофіламентного шовного матеріалу, а також призначення прогестерону.

5.3. Клінічні критерії ефективності різних методів лікування ІЦН

Не зважаючи на результати лабораторних методів дослідження, вирішальним у виборі оптимального втручання при менеджменті пацієнта з ІЦН завжди є клінічні параметри. При цьому важливо прийняти до уваги як проблеми з боку породіллі, так і потенційний вплив на новонародженого.

Першим, та найважливішим параметром який було проаналізовано – це термін розродження. Деталі наведено у Таблиці 5.33 та Таблиці 5.34.

Таблиця 5.33.

Термін розродження у різних груп пацієнтів.

Група	Прогестерон	Плетений	Моно	Песарій	Контроль
Гестаційний вік на момент розродження					
Середнє (тижні)	33.989	34.077	34.813	32.046	38.237
Стандартне відхилення	2.566	2.683	2.626	1.841	1.576
Мінімум (тижні)	28.4	28.5	29.8	28.8	34.1
Максимум (тижні)	39.8	38.7	38.9	37	40.7

Таблиця 5.34.

Деталізація терміну розродження різних груп пацієнтів, абс.ч. (%).

Гестаційний термін, тижні	Прогестерон	Плетений	Моно	Песарій	Контроль
28-30	5 (13.89%)	4 (10.26%)	1 (3.23%)	5 (14.29%)	0 (0%)
31-32	3 (8.33%)	9 (23.08%)	7 (22.58%)	17 (48.57%)	0 (0%)
33-34	14 (38.89%)	6 (15.38%)	4 (12.9%)	10 (28.57%)	1 (2.5%)
35-36	9 (25%)	12 (30.77%)	9 (29.03%)	2 (5.71%)	4 (10%)
37 та більше	5 (13.89%)	8 (20.51%)	10 (32.26%)	1 (2.86%)	35 (87.5%)

Далі було проведено статистичну обробку вищезазначених даних, з порівнянням груп між собою. Результати наведено у Таблиці 5.35.

Таблиця 5.35.

Пари груп, для яких різниця у терміні розродження виявилась статистично значущою ($P < 0.05$). Напівжирним шрифтом виділено групи для яких термін розродження був достовірно пізніше.

прогестерон-плетений	плетений-моно	моно-песарій	песарій-контроль
прогестерон-моно	плетений-песарій	моно-контроль	
прогестерон-песарій	плетений-контроль		
прогестерон - контроль			

Резюмуючи Таблицю 5.33, 5.34 та 5.35, можна сформулювати такий висновок: група песарію (32 тижні гестації) показала достовірно гірші результати щодо терміну розродження, ніж пацієнта з груп прогестерону, плетеного шва, та монофіламентного шва. Як і очікувалось, контрольна група має достовірно пізніший термін розродження, ніж будь-яка з експериментальних груп.

Далі нами було проведено аналіз ускладнень пологів у породіль з різних досліджуваних груп. Серед досліджених проблем були наступні: потреба у кесарському розтині, передчасних розрив плідних оболонок, затяжний другий період пологів, післяпологова кровотеча, а також субінволюція матки (Таблиця 5.36).

Таблиця 5.36.

Ускладнення з боку породіллі, абс.ч. (%).

Група Ускладнення	Прогестерон	Плетений	Моно	Песарій	Контроль
Кесарський розтин	2 (5.55%)	7 (17.94%)	6 (19.35%)	5 (14.28%)	8 (20%)
ПРПО	10 (27.77%)	12 (30.76%)	5 (16.12%)	6 (17.14%)	3 (7.5%)

Затяжний 2 період пологів	11 (30.55%)	9 (23.07%)	10 (32.25%)	13 (37.14%)	9 (22.5%)
Після-пологова кровотеча	2 (5.55%)	4 (10.25%)	1 (3.22%)	2 (5.71%)	0 (0%)
Субінволюція матки	1 (2.77%)	4 (10.25%)	1 (3.22%)	4 (11.42%)	2 (5%)

Після перевірки статистичної значущості для кожного параметра між всіма групами обрані результати (ті, для яких $P < 0.05$) було внесено до таблиць нижче, та відповідно до кожного випадку зроблено висновки. Загалом кількість достовірних випадків була невеликою.

Таблиця 5.37.

Порівняння частоти передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО) у групі прогестерону та контрольній групі.

	ПРПО _ ПРОГЕСТЕРОН- КОНТРОЛЬ		X ²		Тест Фішера	
	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПРОГЕСТЕРОН-КОНТРОЛЬ						
КОНТРОЛЬ	3	37	5.495	0.019	-1.537	0.031
ПРОГЕСТЕРОН	10	26				

У групі прогестерону частота передчасного розриву плідних оболонок достовірно вища. Імовірність ПРПО в групі прогестерону в 1.53 рази вища, ніж у контрольній групі.

Таблиця 5.38.

Порівняння частоти передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО) у групі прогестерону та контрольній групі.

	ПРПО _ ПЛЕТЕНИЙ- КОНТРОЛЬ		X ²		Тест Фішера	
	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЛЕТЕНИЙ - КОНТРОЛЬ						
КОНТРОЛЬ	3	37	6.951	0.008	-1.68	0.01

	ПРПО_ПЛЕТЕНИЙ- КОНТРОЛЬ		X ²		Тест Фішера	
ПЛЕТЕНИЙ - КОНТРОЛЬ	+	-	Значення	P	Log OR	P
ПЛЕТЕНИЙ	12	27				

У групі плетеного шва частота передчасного розриву плідних оболонок достовірно вища. Імовірність ПРПО в групі плетеного шва в 1.68 рази вища, ніж у контрольній групі.

Як бачимо, не зважаючи на достатню частоту випадків у кожній з груп, їх частота суттєво не відрізнялась між собою. Єдиним виключенням стала частота передчасного розриву плідних оболонок у досліджуваних та контрольних групах, що є логічним, та не має важливого дослідницького значення.

І останньою проаналізованою групою результатів були ускладнення, що розвинулись у новонароджених породіль з різних інтервенційних груп. До них віднесли пологові травми, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) будь-якого ступеня, перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), потреба у додатковому кисні, потреба у допоміжній вентиляції легень (ДВЛ), а також частота виникнення інфекційних ускладнень. Дані наведено у Таблиці 5.39.

Таблиця 5.39.

Ускладнення з боку новонародженого, абс.ч. (%).

Група Ускладнення	Прогестерон	Плетений	Моно	Песарій	Контроль
Пологова травма	2 (5%)	6 (15.38%)	3 (9.67%)	3 (8.57%)	2 (5%)
ВШК	3 (8.33%)	4 (10.25%)	5 (16.12%)	3 (8.57%)	1 (2.5%)
Перебування у ВРІТ	4 (11.11%)	5 (12.82%)	7 (22.58%)	8 (22.85%)	2 (5%)
Потреба в додатковому кисні	5 (13.88%)	8 (20.51%)	4 (12.9%)	4 (11.42%)	3 (7.5%)
Потреба в ДВЛ	1 (2.77%)	2 (5.12%)	3 (9.67%)	2 (5.71%)	1 (2.5%)
Неонатальні інфекції	1 (2.77%)	3 (7.69%)	2 (6.45%)	2 (5.71%)	0 (0%)

Внаслідок незначної кількості випадків, статистично значуща різниця у всіх парах досліджуваних груп відсутня. Причиною цього є мала вибірка для оцінки таких параметрів, адже відомо, що частота ВШК, перебування у ВРІТ, потреба у респіраторній підтримці різного виду, а також частота інфекційних ускладнень вища у недоношених немовлят, частка яких значно вища у досліджуваних групах.

Розширений аналіз отриманих даних буде представлено у наступному розділі.

Перелік публікацій

1. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary. *Reproductive Health of Woman*, 7, 55–60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601>
2. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2024). Type of suture material for cervical cerclage: The lost puzzle piece of isthmic-cervical insufficiency treatment. *UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS*, 3(99), 38–45. [https://doi.org/10.15574/PP.2024.3\(99\).3845](https://doi.org/10.15574/PP.2024.3(99).3845)
3. Chernega, V., Bila, V., & Zahorodnia, O. (2024). Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 149(3), 58–65. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65)

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Передчасні пологи, тобто такі, які мають місце до 37 тижня гестації, були та залишаються значною та глобальною медичною проблемою. І це не дивно, адже ПП є головною причиною неонатальної захворюваності та смертності. Передчасно народжені малюки мають довготривалі проблеми зі здоров'ям, затримку в розвитку, проблеми з поведінкою та навчанням. Окрім емоційного аспекту, що зазнають сім'ї, в яких народжується недоношена дитина, це також є значним економічним навантаженням як для сім'ї, так і держави в цілому. Саме тому цій проблемі приділяється скільки уваги (Hoffman, 2021).

Не зважаючи на таку посилену увагу до питання ПП, їх частота у світі не тільки не зменшується, а навіть зростає. Одним з факторів, пов'язаних з ПП є істміко-цервікальна недостатність. Американський коледж акушерів-гінекологів визначає ПЦН як неможливість шийки матки утримувати вагітність у другому триместрі, за умови відсутності клініки початку пологової діяльності ("ACOG Practice Bulletin No.142," 2014). Хоч лише сота частина усіх вагітностей мають подібне ускладнення, вона є відповідальною за п'яту частину всіх втрат вагітностей у другій половині вагітності. Що стосується України, то в нашій державі щорічно близько півтори тисячі дітей народжується передчасно саме через цю проблему.

Беручи до уваги все вищевикладене, не дивно, що існує декілька методів ведення таких пацієнток. Серед них – застосування препаратів прогестерону вагінально, накладання цервікального шва, а також встановлення акушерського песарію. Теоретичне обґрунтування використання прогестерону полягає у тому, що він є імуномодулятором, а саме може знижувати синтез прозапальних цитокінів, знижувати скоротливу активність матки, та попереджувати її ремоделювання. Метою накладання цервікального шва є відновити структуру шийки матки, а також запобігти потрапляння вагінальної мікрофлори у амніон. Нас особливо цікавила нерозкрита тема типу шовного матеріалу, яким накладається серкляж, адже для

цього може застосовуватись як монофіламентний, так і плетений шовний матеріал. Акушерський песарій може підтримувати шийку матки закритою шляхом відхилення матково-шийкового кута, а це, теоретично, має зменшувати тиск на внутрішнє вічко шийки матки (Berghella, 2024).

Таке різноманіття лікувальних підходів свідчить про те, що жоден з них не є дефінітивним та не гарантує пролонгацію вагітності. Щодо кожного з цих методів лікування проводились рандомізовані клінічні дослідження різної потужності, проводились мета-аналізи, проте їх результати все одно залишаються суперечливими (Berghella, 2024). На нашу думку, найкращим доказом того, що проблема лікування ІЦН залишається відкритою, є те, що навіть клінічні настанови від різних міжнародних акушерсько-гінекологічних спільнот різняться між собою (Putora et al., 2022).

Тож метою нашого дослідження було покращити результати лікування ІЦН за допомогою ідентифікації такого методу ведення пацієток, при якому вдасться досягти максимальної пролонгації вагітності, а також оптимальних результатів для породіллі та новонародженого. Зважаючи на таку амбітну мету, для підтвердження якої потрібні грандіозні дороговартісні мультицентрові дослідження, акцент було зроблено на ідентифікації відповіді маркерів запального процесу та місцевого імунологічного статусу на вищевказані інтервенції.

Для цього нами було обстежено 181 породіллю, з яких у 141 була ІЦН. Ще 40 пацієток склали контрольну групу (група 2), куди увійшли здорові породіллі. В групі 1А було 36 пацієток, яким призначили прогестерон 200 мг 1 раз на добу вагінально. До групи 1Б увійшло 39 породіль, яким наклали цервікальний серкляж (цервікальний шов) за методикою McDonald плетеним шовним матеріалом. В групі 1В були вагітні, яким цервікальний серкляж виконали монофіламентним шовним матеріалом за методикою McDonald, сюди було залучено 31 пацієтку. До групи 1Г залучили 35 пацієток, яким встановили песарій акушерський типу Arabin, перфорований. У тих випадках, де це було доцільно, пацієнтів з груп 1А, 1Б, 1В, 1Г

було об'єднано до «інтервенційної групи 1». За дизайном наше дослідження – проспективне когортне. Вибір інтервенції завжди був за лікуючим лікарем. Дані щодо пацієнток спочатку збирались при залученні до дослідження, тобто на момент проведення інтервенції, а потім двічі (через 3 тижні та на момент закінчення лікування) проводили збір скарг, бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження піхво-цервікальних виділень, а також визначення в них рівня ІЛ-6 та ІЛ-8.

Аналіз даних розпочали із загальносоматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних.

Здатність жінки до виношування вагітності у значному обсязі визначається її віком та індексом маси тіла. Ніхто не відміняв того факту, що при екстремумах ваги та віку ці можливості знижуються. Проте у нашій когорті середній вік пацієнток у групах 1 та 2 становив відповідно 31.5 ± 6.3 років, та 33.2 ± 4.8 роки, а частка пацієнток старше 40 років була близько 10% у обох групах. Що стосується індексу маси тіла, то він склав 23.59 ± 2.96 кг/м² в групі 1, та 23.34 ± 3.18 кг/м² в групі 2. При цьому в дослідження не приймали участь пацієнтки з недостатньою масою тіла, а число породіль з ожирінням становило 2.84% та 2.5% відповідно. Це важливо, адже ця патологія може призводити до прееклампсії та, таким чином, бути пов'язаною з передчасними пологамі. В такому випадку часто плід має великі розміри, що також створює додаткове навантаження на шийку матки.

Зовнішні фактори, що впливають на вагітних, також можуть спричиняти невиношування. Наприклад, в нашій вибірці у групі пацієнток з ІЦН було вдвічі більше породіль, що вказали, що вони виконують важку фізичну працю (14.18% проти 7.5%, $P > 0.05$). З іншого боку, кількість пацієнток, які вживали нікотин у різних формах та алкоголь була схожою в обох групах, та становила близько 10%.

Одним з найважливіших чинників, на нашу думку, були перенесені захворювання, а також наявність хронічних захворювань. Ці патології можуть мати опосередкований вплив на організм вагітної, та погіршувати репродуктивну функції, в тому числі виносити плід. З іншого боку, наявність деяких інших

захворювань може свідчити про системний характер розладів, які можуть безпосередньо впливати на перебіг вагітності, як, наприклад, у випадку з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок, яка у випадку тромбозів глибоких вен є свідченням тромбофілії, яка в свою чергу є фактором ризику розвитку ІЦН. Частота патології серцево-судинної системи склала 17.02% проти 15% у групах 1 та 2. Захворювання ШКТ зафіксовано у 9.22% пацієток з групи 1, і 7.5% з групи 2. Ендокринні порушення були у 7.09% групи 1 та 5% групи 2. Хвороби сечовидільної системи виявлено у 4.26% пацієнтів з групи 1 та 2.5% пацієнтів групи 2.

Далі було проаналізовано інформацію щодо гінекологічного анамнезу учасників дослідження. Частота запальних захворювань органів малого тазу була значно вищою у групі 1 (36.17% проти 25%). Цікавим є те, що при цьому переважна більшість пацієток у всіх групах мали єдиного статевого партнера. Тож хронічний запальний процес у органах малого тазу є фактором ризику розвитку ІЦН, не тільки за даними літератури (Brown et al., 2013), але і за результатами нашого дослідження.

Ще однією важливою знахідкою була різниця у частоті доброякісних новоутворень матки, яка склала 12.5% проти 6.38% у групах здорових породіль та вагітних з ІЦН. Не зважаючи на те, що ця патологія безпосередньо не викликає істміко-цервікальну недостатність, проте часто до ІЦН призводять наслідки агресивних хірургічних методик лікування, під час яких може пошкоджуватись морфологія шийки матки.

Найкраще описує проблематику істміко-цервікальної недостатності саме дані акушерського анамнезу. Більшість попередніх вагітностей у групі 1 завершилися викиднями (44.57%), у 20% пологи були в строк, у 14.23% передчасними пологами, у 12.36% випадків у цій групі завершилось завмерлою вагітністю. Як і очікувано, у здорових породіль більшість попередніх вагітностей закінчились вчасно (67.12%), викидні були у 8.22%, та лише у 12.3% випадків траплялись передчасні пологи.

Числення джерела (Alecsandru et al., 2021; Brenner, 2002; Grandone & Piazza, 2021) вказують на те, що випадки завмирання плоду пов'язані з тромбофілією. В

нашій когорті пацієнтів також спостерігається подібний тренд – в групі ІЦН їх було 12.36%, а у контрольній групі – 2.74%, що є статистично значущою різницею.

Багатоплідна вагітність також може сприяти порушенню нормальної стримувальної функції шийки матки, як зазначають деякі автори (Y. Huang et al., 2024; Zhu et al., 2024). Серед наших учасниць в минулому було три двійні, при чому всі вони були з групи 1. Хоча на основі такої кількості випадків про статистичну значущість не йдеться, але все ж маємо таку різницю.

Згідно наших даних, головний фактор ризику розвитку ІЦН є наявність в анамнезі передчасних пологів, а також невиношування вагітності. Важливо, що у цьому наші висновки збігаються з даними провідних світових досліджень на цю тему (Berghella, 2024; Han et al., 2020).

Другим, не менш важливим, та повсюдно визнаним фактором (G. Huang et al., 2022; Lotgering, 2007), що напряду спричиняє неспроможність шийки матки є її пошкодження під час оперативних втручань. Тому особливу увагу ми приділили пошуку таких епізодів у учасниць дослідження. Не дивно, що різниця в частоті стрімких пологів між групами 1 та 2 була 19.86% проти 5%, частота затяжного другого періоду пологів – 15.6% проти 2.5%, народження великого плоду – 24.82% проти 7.5%, маніпуляцій на шийці матки з дилатацією цервікального каналу – 63.83% проти 30%, а маніпуляцій на шийці матки без дилатації цервікального каналу – 56.74% проти 22.5%. У всіх цих показниках бачимо суттєву, значущу різницю. Всі ці дані постають вкрай важливими та потрібними з огляду на субдіагностику травм пологових шляхів у породіль, як неумисну, що пов'язана зі зменшенням частоти огляду у дзеркалах, так і умисну, що пов'язана зі зрозумілим страхом медичного персоналу документувати ускладнення, що виникли під час пологів.

Переходячи до поточної вагітності, ми мали з'ясувати, з якої довжиною шийки матки були учасниці з групи 1 станом на початок участі у дослідженні.

Виявилось, переважна більшість з них (84%) мала довжину шийки матки 20-25 мм, 12% мали 15-19 мм, а ще 4% – менше 15 мм.

Механізм настання поточної вагітності, а саме застосування допоміжних репродуктивних технологій дає підстави робити припущення щодо гормонального фону, запаленням, інфекціями та вродженими вадами сечостатевої системи. Допоміжні репродуктивні технології мали місце у 11.35% та 10% у групі 1 та 2, відповідно. Легко бачити, що в цих показниках немає значущої відмінності. Такі самі результати показав і аналіз частоти гестаційного діабету – 8.5% проти 7.5%, а також прееклампсії – 7.8% проти 5%. Статистично вірогідна відмінність між вищевказаними групами була знайдена при аналізі випадків загрози втрати вагітності, які клінічно проявлялись кровотечами з пологових шляхів. У групі 1 показник склав 40.43%, а у групі 2 – всього у 15%.

Частота запальних та інфекційних проблем під час поточної вагітності суттєво відрізнялась між групами для запальних захворювань статевих системи – вагінітів, які зафіксовано у 15.6% пацієнток групи 1, та 5% пацієнток групи 2.

Зважаючи на роль постзапальних процесів у дистрофічних змін ендометрію, логічним є суттєво вища частота патології плаценти у групі 1, що склала 14.89%, а в цей час у групі 2 – лише 7.5%.

Далі нами було проаналізовано результати загальноклінічних лабораторних методів дослідження на момент залучення до дослідження, що планово виконуються усім породіллям. Зважаючи на те, що до них в більшості увійшли дешеві, малочутливі, та неспецифічні тести, такі як загальний аналіз крові, суттєвої різниці у їх показниках між групами не було знайдено. Рівень тиреотропного гормону також не мав відмінностей між групами. З однаковою частотою зустрічались (були майже відсутні) позитивні результати аналізів на сифіліс, гепатит В, гепатит С, та ВІЛ. Достовірні відмінності з'явилися при обробці результатів загального аналізу сечі – в групі пацієнток з ІЦН було вище частота випадків бактерій в сечі (9.22%, 13 пацієнток, проти 2 пацієнток, 5% у групі

контролю). Те саме стосується і наявності білка в сечі – 11 пацієнтів, 7.8% проти 2 пацієнтів, 5% у групі 2.

Параметри вагінальних виділень, хоч і мали показати достовірні відмінності між групами, не показали різниці в частоті рівня рН вагінальних виділень > 4.5 (28.37% проти 25%). А от більше пацієток з лейкоцитозом вагінальних виділень було в групі 1 – 29 випадків, 20.57% проти 5 випадків, 12.5% у контрольній групі.

Нарешті настав час проаналізувати результати самого дослідження. Почали з лабораторних обстежень. Для цього ми двічі зібрали інформацію – через 3 тижні від проведення інтервенції на вибір лікаря, та на момент закінчення лікування. До цієї інформації входили скарги, дані бактеріоскопії, бактеріологічного дослідження, та рівні IL-6 та IL-8 у цервіко-вагінальній рідині. Потім всі дані порівнювали всередині групи на початку та в кінці лікування, а потім – кожну групу між собою. Зважаючи на досить великий об'єм обробленої інформації з-поміж усіх можливих варіантів, прийнято рішення обговорити лише статистично значущі результати.

Що стосується порівняння результатів всередині однієї групи, які оцінювали за допомогою тесту χ^2 , то нам вдалось зробити лише один висновок, підкріплений статистично значущою різницею: у групі плетеного шва було зафіксовано негативну динаміку щодо частоти виявлення умовно-патогенної мікрофлори на початку та в кінці дослідження.

Наступним етапом стало порівняння усіх підгруп між собою. Для цього застосували тест χ^2 , та тест Фішера. Відношення шансів, на нашу думку, дає змогу зрозуміти на скільки дійсно (у кількісному вираженні) для даного параметру групи різняться між собою, адже сам χ^2 лише дає змогу дати відповідь «так» чи «ні», на запитання, чи є відмінності значущими. Нижче наведено лише статистично вірогідні результати.

Отже, на початку лікування при застосування прогестерону у пацієнтів менше скарг, ніж при використання песарію (8 проти 19 випадків). Відношення шансів для такого висновку становить 1.4. В тому ж сценарії (прогестерон проти песарію на

початку лікування) менше випадків виявлення умовно-патогенної мікрофлори (9 проти 18 випадків), відношення шансів склало 1.13.

Що стосується умовно-патогенної флори, то в кінці лікування в парі прогестерон-плетений шов кращі результати показала група прогестерону (8 проти 22 випадки), з відношенням шансів 1.48.

При порівнянні прогестерону та песарію дійшли висновку, що в кінці лікування при застосуванні прогестерону маємо менше скарг (7 проти 17 випадків), відношення шансів склало 1.34. А ще у цьому сценарію маємо кращі показники в групі прогестерону для умовно-патогенної мікрофлори (8 проти 18 випадків), з відношенням шансів 1.29.

При порівнянні плетеного шва та песарію, кращі результати показала група плетеного шва: менше скарг на початку лікування (11 проти 19, відношення шансів 1.09). А у парі з контрольною групою плетений шов показав гірший результат наприкінці лікування щодо бактеріоскопії: 17 проти 8 випадків, відношення шансів 1.11. Те саме стосується і умовно-патогенної флори: 17 проти 7 випадків, відношення шансів 1.78.

Особливо цікавим для нас було порівняння між собою груп плетеного та монофіламентного шва. У групі монофіламентного шва було менше скарг на початку лікування – 3 проти 12 випадків, відношення шансів 1.4. Що важливо, кращі результати у групі монофіламентного шва було показано також і для бактеріоскопії (6 проти 17 випадків, відношення шансів 1.15), і для умовно-патогенної мікрофлори (8 проти 22 випадків, відношення шансів склало 1.29). Щоправда, ці результати з'явилися лише наприкінці лікування. Це можна пояснити тим, що для імунологічної, запальної відповіді на різні види матеріалу, що тривалий час знаходиться у шийці матки та піхві потрібен тривалий час.

Перевага монофіламентного шва зберігалась і в групі з песарієм, як на початку так і в кінці лікування, при цьому по скаргах, бактеріоскопії, та умовно-патогенній мікрофлорі. На початку частота скарг: 5 проти 19, відношення шансів

1.79; негативні результати бактеріоскопії: 7 проти 16 випадків, відношення шансів 1.04; виявлення умовно-патогенної мікрофлори 7 проти 18 випадків, відношення шансів 1.26. Наприкінці лікування така ж тенденція зберіглась: більше скарг (3 проти 17, відношення шансів 2.14), частіше негативні результати щодо бактеріоскопії (6 проти 15, відношення шансів 1.12), та виявлення умовно-патогенної мікрофлори (8 проти 18 випадків, відношення шансів 1.09).

По всіх параметрах, окрім патогенної мікрофлори, група песарію виявилась гіршою у порівнянні з контрольною групою. І це як на початку, так і наприкінці лікування. Через 3 тижні після встановлення песарію вже достовірно більше скарг (19 проти 6, відношення шансів 1.87), гірші результати бактеріоскопії (16 проти 8 випадків, відношення шансів 1.19), та гірші результати щодо виявлення умовно-патогенної мікрофлори (18 проти 6, відношення шансів 1.76). Зрозуміло, що такий тренд буде зберігатись і до закінчення лікування: багато пацієнтів скаржились на дискомфорт (17 проти 6, відношення шансів 1.65), більше небажаних результатів бактеріоскопії (15 проти 8 випадків, відношення шансів 1.08), умовно-патогенну мікрофлору виявили у 18 пацієнток, проти 7 з групи контролю, відношення шансів склало 1.58.

Потрібно зауважити, що важливо зрозуміти відсутність у вищеперерахованому списку результатів переваги між контрольною групою та прогестероном, монофіламентним швом та контролем, а також прогестероном та монофіламентним швом. Це говорить про мінімальний негативний вплив цих методик на породіль, внаслідок чого їх результати не відрізняються від таких у здорових вагітних.

Окремо варто виділити результати аналізу імунологічних параметрів, а саме концентрації IL-6 та IL-8 всередині та між групами. Для порівняння динаміки рівня цитокінів між групами ми використали «фактор» – число, яке отримали шляхом ділення рівня інтерлейкіну в кінці лікування на рівень цього ж інтерлейкіну на

початку лікування. Для статистичного аналізу ми застосували тест Вілкоксона та U-критерій Манна-Уїтні.

Щодо динаміки рівнів інтерлейкінів всередині груп, то суттєва різниця ($P < 0.05$) спостерігалась у груп плетеного шва та песарію, при чому як для ІЛ-6 (58.816 пг/мл проти 76.134 пг/мл для плетеного шва, та 72.556 пг/мл проти 96.617 пг/мл для песарію), так і для ІЛ-8 (2606.509 пг/мл проти 3812.406 пг/мл для плетеного шва, та 3109.173 пг/мл проти 4134.091 пг/мл для песарію).

При порівнянні динаміки рівнів інтерлейкінів між групами, отримано наступні результати. Що стосується ІЛ-6, то фактор у групі прогестерону був кращим, ніжчим, ніж у групі плетеного шва (1.364 проти 1.967), кращим ніж у групі песарію (1.364 проти 1.876), та, що вкрай важливо, не був гіршим від групи контролю (1.364 проти 1.242, без значущої різниці). Монофіламентний шов також показав кращий профіль, ніж песарій (1.468 проти 1.876) та ніж плетений шов (1.468 проти 1.967). Достовірно гірші результати, ніж у групі контролю маємо для песарію (1.242 проти 1.876) та для плетеного шва (1.242 проти 1.967).

Схожа картину спостерігається і у випадку ІЛ-8. Прогестерон та монофіламентний шов продемонстрував кращі результати, ніж плетений шов (1.248 проти 1.734, та 1.154 проти 1.734, відповідно). Монофіламентний шов показав кращий профіль ІЛ-8, ніж песарій: 1.154 проти 1.561. Про порівнянні з контрольною групою гіршу динаміку маємо для песарію (1.142 проти 1.561) та для плетеного шва (1.142 проти 1.734).

Вся наведена вище інформація щодо профіль інтерлейкінів у різних групах говорить про слабкий потенціал до зсуву імунологічного балансу в сторону запалення для прогестерону та монофіламентного шва, на противагу песарію та плетеного шва, які викликають більш виражену запальну реакцію.

Останнім та найбільш амбітним завданням було перевірити, чи покажуть різні інтервенції значущу різницю в клінічних параметрах ефективності лікування.

Перший клінічний параметр, на нашу думку найважливіший, був термін розродження у різних груп пацієнтів. Зрозуміло, що у порівнянні з контрольною групою здорових породіль, для кожної з підгруп вагітних з ІЦН буде статистично достовірна різниця. Проте при порівнянні між собою інтервенційних груп значуща різниця спостерігалась лише для групи песарію. При порівнянні цієї групи отримали гірші результати в парах з плетеним швом, монофіламентним швом та прогестероном.

До клінічних параметрів з боку породіллі нами було відібрано наступні: частота кесарських розтинів, передчасного розриву плідних оболонок, затяжного другого періоду пологів, післяпологових кровотеч, субінволюції матки. Очікувано, що вибір інтервенції не матиме суттєвого впливу на породіллю, проте вищою частота передчасного розриву плідних оболонок при порівнянні зі здоровими породіллями виявилась у групі прогестерону (3 проти 10 випадків) та плетеного шва (3 проти 12 випадків).

Нами також проведена спроба виділити відмінності у проблемах з новонародженими між різними групами. До таких ускладнень увійшли наступні: пологові травми, внутрішньошлункові крововиливи, потреба у перебуванні у відділенні реанімації, потреба у додатковому кисні чи респіраторній підтримці, а також неонатальні інфекції. Проте, у нашій вибірці суттєвих відмінностей виявлено не було.

Звідси випливають відповіді на головне запитання, яке стояло перед нами при виконанні даної роботи, а саме відібрати ті методи лікування ІЦН, що покажуть найкращі результати, або ж, якщо перефразувати для нашого випадку, будуть мати найменше негативних наслідків для імунологічного балансу, підтримки нормального мікробіому, а також забезпечать максимальну пролонгацію вагітності. Найгірший сукупний результат показав песарій, першість поділили між собою цервікальний шов та прогестерон. При цьому варто зауважити, що, згідно наших даних, для накладення цервікального шва варто приділяти уваги шовному

матеріалу, який для цього використовується. Ми показали, що монофіламентний шовний матеріал є більш інертним, та, таким чином, спричиняє менше запалення у пологових шляхах. Це проявляється мінімальною кількістю суб'єктивних неприємних відчуттів у вагітної, відсутністю негативного впливу на мікробіом, зниженим рівнем прозапальних цитокінів IL-6 та IL-8. Клінічно це транлюється у пізніші терміни розродження, які вимагають більшої вибірки для досягнення статистичної значущості.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз джерел щодо питання ІЦН свідчить, що ця проблема є масштабною та глобальною. Зустрічається вона у 1-2% породіль, проте є причиною до 40% всіх випадків втрати вагітності у другому триместрі.

2. В анамнезі вагітні з ІЦН у порівнянні із здоровими породіллями мають високу частоту викиднів (44.57% проти 8.22%), завмирання вагітності (12.36% проти 2.74%), запальних захворювань органів малого тазу (36.17% проти 25%), маніпуляцій на шийці матки (63.83% проти 30%). Під час поточної вагітності у групі ІЦН частіше виявляли патологію плаценти (14.89% проти 7.5%), вагініти (15.6% проти 5%). Звертає на себе увагу більша кількість випадків виявлення бактеріурії (9.22% проти 5%), а також лейкоцитозу в мазку цервіко-вагінальних виділень (20.57% проти 12.5%).

3. Кількість скарг найвища у пацієнок з песарієм, як на початку, так і в кінці лікування. Ця група має гірші результати батеріоскопії та бактеріологічного дослідження у зрівнянні з іншими інтервенціями. Застосування прогестерону не викликає підвищеної частоти виявлення умовно-патогенної мікрофлори та спричиняє менше неприємних відчуттів у пацієнок. Група плетеного шва мала кращі результати за песарій, проте гірші, ніж у контрольній групі. А от у випадку монофіламентного шва результати були кращими за плетений шов, хоч сама техніка серкляжу була однакова. Ця перевага стосувалась і скарг, і бактеріологічного, і батеріоскопічного дослідження.

4. При порівнянні рівнів ІL-6 всередині груп найбільш прозапальними виявились песарій та плетений шов (58.816 пг/мл проти 76.134 пг/мл для групи плетеного шва, та 72.556 пг/мл проти 96.617 пг/мл для групи песарію).

5. При порівнянні рівнів ІL-8 всередині груп найбільш прозапальними виявились песарій та плетений шов (2606.509 пг/мл проти 3812.406 пг/мл для групи плетеного шва, та 3109.173 пг/мл проти 4134.091 пг/мл для групи песарію).

6. При порівнянні динаміки рівнів (фактор) ІЛ-6 між групами, незадовільні показники при порівнянні з контролем зафіксовано при встановленні песарію (1.242 проти 1.876) та накладенні плетеного шва (1.242 проти 1.967). Монофіламентний шов має кращі результати, ніж песарій (1.468 проти 1.876), а також ніж плетений шов (1.468 проти 1.967). Те саме стосується у прогестерону (1.468 проти 1.876 у песарію, та проти 1.364 у плетеного шва).

7. При порівнянні динаміки рівнів ІЛ-8 між групами, фаворитами стали прогестерон та монофіламентний шов, які мали кращі показники за групу плетеного шва (1.248 та 1.154 проти 1.734). Монофіламентний шов менше індукує вироблення ІЛ-8, ніж песарій (1.154 проти 1.561). Песарій та плетений шов мали гірші дані, ніж контрольна група (1.561 та 1.734 проти 1.142).

8. Термін розродження, при порівнянні між інтервенційними групами мав $P < 0.05$ лише для песарію, що показав гірший результат, ніж прогестерон, та обидва варіанти серкляжу (кількість вагітностей > 37 тижні гестації: 2.86%). Маємо також тенденцію до достовірності у парі монофіламентний – плетений шов (32.26% проти 20.51%).

9. Частота передчасного розриву плідних оболонок виявилась вищою в групі плетеного шва та прогестерону ніж у контрольній групі (10 та 12 випадків проти 3 випадків).

10. Частота ускладнень з боку новонародженого була низькою в усіх групах, та не досягла достовірної у групах різних методів лікування ІЦН.

11. Згідно наших даних, оптимальними методами лікування ІЦН є прогестерон та накладання серкляжу, проте нами вперше звернуто увагу на аспект типу шовного матеріалу, що використовується для серкляжу, та показано, що монофіламентний шовний матеріал не викликає такої локальної запальної відповіді в організмі породіллі, як плетений.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним з істміко-цервікальною недостатністю варто утриматись від використання акушерського песарію в якості методу лікування.
2. Для цієї когорти пацієнтів варто віддати перевагу серкляжу, при цьому виконувати його монофіламентним шовним матеріалом, який є біологічно інертним, не запускає запальний процес у пологових шляхах вагітної, що дозволить уникнути додаткових ускладнень, викликаних власне інтервенцією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aarnoudse, J. G., & Huisjes, H. J. (1979). Complications of cerclage. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 58(3), 255–257. <https://doi.org/10.3109/00016347909154044>
2. Abdel-Aleem, H., Shaaban, O. M., Abdel-Aleem, M. A., & Aboelfadle Mohamed, A. (2022). Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD014508. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014508>
3. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. (2014). *Obstetrics and Gynecology*, 123(2 Pt 1), 372–379. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc>
4. Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Ouaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701-721.e1-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>
5. Alani, S., Wang, J., Suarathana, E., & Tulandi, T. (2023). Complications Associated with Cervical Cerclage: A Systematic Review. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 12(1), 4. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_61_22
6. Alecsandru, D., Klimczak, A. M., Garcia Velasco, J. A., Pirtea, P., & Franasiak, J. M. (2021). Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 115(3), 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.017>
7. Althuisius, S. M., & Dekker, G. A. (2005). A five century evolution of cervical incompetence as a clinical entity. *Current Pharmaceutical Design*, 11(6), 687–697. <https://doi.org/10.2174/1381612053381909>

8. Andrade, K. C., Bortoletto, T. G., Almeida, C. M., Daniel, R. A., Avo, H., Pacagnella, R. C., & Cecatti, J. G. (2017). Reference Ranges for Ultrasonographic Measurements of the Uterine Cervix in Low-Risk Pregnant Women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 39(9), Article 9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605556>
9. Ashford, K., Chavan, N. R., Wiggins, A. T., Sayre, M. M., McCubbin, A., Critchfield, A. S., & O'Brien, J. (2018). Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *American Journal of Perinatology Reports*, 08(02), e113–e120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
10. Aubin, A.-M., McAuliffe, L., Williams, K., Issah, A., Diacci, R., McAuliffe, J. E., Sabdia, S., Phung, J., Wang, C. A., & Pennell, C. E. (2023). Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 5(8), 101024. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101024>
11. Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Hayward, A., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösli, I., Hoyme, U., Kunze, M., Kuon, R.-H., Kyvernitakis, I., Lütje, W., Mader, S., ... Surbek, D. (2023a). Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 83(5), 569–601. <https://doi.org/10.1055/a-2044-0345>
12. Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Hayward, A., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösli, I., Hoyme, U., Kunze, M., Kuon, R.-H., Kyvernitakis, I., Lütje, W., Mader, S., ... Surbek, D. (2023b). Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-

- Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022)—Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 83(5), 547–568. <https://doi.org/10.1055/a-2044-0203>
13. Berghella, V. (2024). Cervical insufficiency. *UpToDate*.
<https://www.uptodate.com/contents/cervical-insufficiency>
 14. Berghella, V., Ciardulli, A., Rust, O. A., To, M., Otsuki, K., Althuisius, S., Nicolaides, K. H., Roman, A., & Saccone, G. (2017). Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(5), 569–577. <https://doi.org/10.1002/uog.17457>
 15. Berghella, V., Gulersen, M., Roman, A., & Boelig, R. C. (2023). Vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 5(10), 101116. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101116>
 16. Berghella, V., Rafael, T. J., Szychowski, J. M., Rust, O. A., & Owen, J. (2011). Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 117(3), 663–671.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820ca847>
 17. Bieber, K. B., & Olson, S. M. (2024). Cervical Cerclage. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560523/>
 18. Biggio, J. R. (2020). Current Approaches to Risk Assessment and Prevention of Preterm Birth—A Continuing Public Health Crisis. *Ochsner Journal*, 20(4), 426–433.
<https://doi.org/10.31486/toj.20.0005>
 19. Bolla, D., Raio, L., Imboden, S., & Mueller, M. D. (2015). Laparoscopic Cerclage as a Treatment Option for Cervical Insufficiency. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(8), 833.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1557762>

20. Brenner, B. (2002). Thrombophilia and pregnancy loss. *Thrombosis Research*, 108(4), 197–202.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(02\)00390-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00390-0)
21. Brown, R., Gagnon, R., Delisle, M.-F., Gagnon, R., Bujold, E., Basso, M., Bos, H., Brown, R., Cooper, S., Crane, J., Davies, G., Gouin, K., Menticoglou, S., Mundle, W., Pylypjuk, C., Roggensack, A., Sanderson, F., & Senikas, V. (2013). Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(12), 1115–1127.
[https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7)
22. Buckingham, J. C., Buethe, R. A., & Danforth, D. N. (1965). COLLAGEN-MUSCLE RATIO IN CLINICALLY NORMAL AND CLINICALLY INCOMPETENT CERVICES. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 91, 232–237. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(65\)90205-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(65)90205-x)
23. Buxton, M. A., Meraz-Cruz, N., Sánchez, B. N., Foxman, B., Gronlund, C. J., Beltran-Montoya, J., Castillo-Castrejon, M., O'Neill, M. S., & Vadillo-Ortega, F. (2020). Repeated Measures of Cervicovaginal Cytokines during Healthy Pregnancy: Understanding “Normal” Inflammation to Inform Future Screening. *American Journal of Perinatology*, 37(06), 613–620.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1685491>
24. Callejas, A., Melchor, J., Faris, I. H., & Rus, G. (2020). Hyperelastic Ex Vivo Cervical Tissue Mechanical Characterization. *Sensors*, 20(16), 4362. <https://doi.org/10.3390/s20164362>
25. Caritis, S. N., & Simhan, H. (2012). Cervical pessary use and preterm birth: How little we know. *The Lancet*, 379(9828), 1769–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60116-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60116-0)
26. Chambers, S., Pons, J. C., Richard, A., Chiesa, M., Bouyer, J., & Papiernik, E. (1991). Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 38(2), 103–108. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(91\)90185-n](https://doi.org/10.1016/0028-2243(91)90185-n)
27. Chan, S., & Dong, X. (2024). Effectiveness of Prophylactic Transvaginal Cervical Cerclage in Improving Clinical Outcomes among Pregnant Women with Cervical Insufficiency: Meta-

- Analysis. *Open Journal of Internal Medicine*, 14(2), Article 2.
<https://doi.org/10.4236/ojim.2024.142021>
28. Chang, Y., Li, W., Shen, Y., Li, S., & Chen, X. (2023). Association between interleukin-6 and preterm birth: A meta-analysis. *Annals of Medicine*, 55(2), 2284384.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2284384>
29. Chifan, M., Tînovanu, M., Grigore, M., & Zanoschi, C. (2012). Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 116(4), 1063–1068.
30. Chiswick, E. L., Duffy, E., Japp, B., & Remick, D. (2012). Detection and Quantification of Cytokines and Other Biomarkers. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 844, 15–30.
https://doi.org/10.1007/978-1-61779-527-5_2
31. Cho, M.-C., Cho, I. A., Seo, H. K., Kang, M. J., Jo, J. Y., Shin, J. K., Lee, S. A., Kim, S. C., Kim, R.-B., & Choi, W. J. (2022). Serum vitamin D-binding protein (VDBP) concentration and rs7041 genotype may be associated with preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 9422–9429. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2040475>
32. Clark, N. V., & Einarsson, J. I. (2020). Laparoscopic abdominal cerclage: A highly effective option for refractory cervical insufficiency. *Fertility and Sterility*, 113(4), 717–722.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.007>
33. Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2016). Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 235–242.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.102>

34. Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2022). Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(3), 440-461.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.023>
35. Conde-Agudelo, A., Romero, R., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., Hassan, S. S., Erez, O., Pacora, P., & Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: Updated indirect comparison meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028>
36. Conde-Agudelo, A., Romero, R., & Nicolaides, K. H. (2020). Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 42-65.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>
37. Di Paola, M., Seravalli, V., Paccosi, S., Linari, C., Parenti, A., De Filippo, C., Tanturli, M., Vitali, F., Torcia, M. G., & Di Tommaso, M. (2020). Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3621. <https://doi.org/10.3390/jcm9113621>
38. Di Renzo, G. C., Cabero Roura, L., Facchinetti, F., Helmer, H., Hubinont, C., Jacobsson, B., Jørgensen, J. S., Lamont, R. F., Mikhailov, A., Papantoniou, N., Radzinsky, V., Shennan, A., Ville, Y., Wielgos, M., & Visser, G. H. A. (2017). Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International*

<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>

39. Dijk, C. E. van, Gils, A. L. van, Zijl, M. D. van, Koullali, B., Weide, M. C. van der, Akker, E. S. van den, Hermesen, B. J., Baal, W. M. van, Visser, H., Drongelen, J. van, Vollebregt, K. C., Muller, M., Made, F. W. van der, Gordijn, S. J., Mooij, Y. M. de, Oudijk, M. A., Boer, M. A. de, Mol, B. W., Kazemier, B. M., & Pajkrt, E. (2024). Cervical pessary versus vaginal progesterone in women with a singleton pregnancy, a short cervix, and no history of spontaneous preterm birth at less than 34 weeks' gestation: Open label, multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ*, 384, e077033. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077033>
40. Donders, G. G., Van Calsteren, C., Bellen, G., Reybrouck, R., Van den Bosch, T., Riphagen, I., & Van Lierde, S. (2010). Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1002/uog.7568>
41. Drakeley, A. J., Roberts, D., & Alfievic, Z. (2003). Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: Meta-analysis of randomized trials. *Obstetrics & Gynecology*, 102(3), 621–627. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00673-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00673-2)
42. Dziadosz, M., Bennett, T.-A., Dolin, C., West Honart, A., Pham, A., Lee, S. S., Pivo, S., & Roman, A. S. (2016). Uterocervical angle: A novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), 376.e1-376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>
43. El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P.-E. (2017). Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *International Journal of Women's Health*, Volume 9, 331–345. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>

44. Fang, J., Lin, Y., Chen, Z., Lin, Y., & Pan, M. (2023). The Association of Inflammatory Markers with Maternal-Neonatal Outcome After Cervical Cerclage. *Journal of Inflammation Research*, 16, 245–255. <https://doi.org/10.2147/JIR.S393666>
45. Feigenbaum, S. L., Crites, Y., Hararah, M. K., Yamamoto, M. P., Yang, J., & Lo, J. C. (2012). Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 27(9), 2837–2842. <https://doi.org/10.1093/humrep/des193>
46. feng, J., Wei, S., & Pang, L. (2023). Mersilene tape versus conventional sutures in transvaginal cervical cerclage: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 819. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06141-z>
47. Ferenczy, A., & Wright, T. C. (1994). Anatomy and Histology of the Cervix. In R. J. Kurman (Ed.), *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* (pp. 185–201). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3889-6_5
48. Fernando, M., Ellery, S. J., Marquina, C., Lim, S., Naderpoor, N., & Mousa, A. (2020). Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients*, 12(5), 1489. <https://doi.org/10.3390/nu12051489>
49. Gedikbasi, A., Yücel, B., Arslan, O., Giris, M., Gedikbasi, A., & Abbasoglu, S. D. (2016). Dynamic collagen changes in cervix during the first trimester and decreased collagen content in cervical insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(18), 2968–2972. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1109623>
50. Gerson, K. D., McCarthy, C., Elovitz, M. A., Ravel, J., Sammel, M. D., & Burris, H. H. (2020). Cervicovaginal microbial communities deficient in *Lactobacillus* species are associated with second trimester short cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 491.e1-491.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1283>
51. Goya, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rodó, C., Valle, L., Romero, A., Juan, M., Rodríguez, A., Muñoz, B., Santacruz, B., Bello-Muñoz, J. C., Llurba, E., Higuera, T., Cabero, L., & Carreras,

- E. (2012). Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9828), 1800–1806. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0)
52. Grandone, E., & Piazza, G. (2021). Thrombophilia, Inflammation, and Recurrent Pregnancy Loss: A Case-Based Review. *Seminars in Reproductive Medicine*, 39(01/02), 062–068. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731827>
53. Grobman, W. A., Norman, J., Jacobsson, B., & the FIGO Working Group for Preterm Birth. (2021). FIGO good practice recommendations on the use of pessary for reducing the frequency and improving outcomes of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155(1), 23–25. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13837>
54. Gupta, M., Emary, K., & Impey, L. (2010). Emergency cervical cerclage: Predictors of success. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(7), 670–674. <https://doi.org/10.3109/14767050903387011>
55. Hamou, B., Sheiner, E., Coreanu, T., Walfisch, A., & Silberstein, T. (2020). Intrapartum cervical lacerations and their impact on future pregnancy outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(5), 883–887. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1505852>
56. Han, Y., Li, M., Ma, H., & Yang, H. (2020). Cervical insufficiency: A noteworthy disease with controversies. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(7), 648–655. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0255>
57. Hendrickson, W. A., & Ward, K. B. (1975). Atomic models for the polypeptide backbones of myohemerythrin and hemerythrin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 66(4), 1349–1356. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90508-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90508-2)
58. Herkiloglu, D., Ayvacı, H., Pekin, O., Tarhan, N., Karateke, A., & Sahin, S. (2022). Pessary use in patients diagnosed with short cervix and cervical insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(10), 1834–1840. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1875209>

59. Hoffman, M. K. (2021). Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics and Gynecology*, 138(6), 945–946. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004612>
60. Hoffman, M. K., Clifton, R. G., Biggio, J. R., Saade, G. R., Ugwu, L. G., Longo, M., Bousleiman, S. Z., Clark, K., Grobman, W. A., Frey, H. A., Chauhan, S. P., Dugoff, L., Manuck, T. A., Chien, E. K., Rouse, D. J., Simhan, H. N., Esplin, M. S., Macones, G. A., & National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. (2023). Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(4), 340–348. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10812>
61. Huang, G., Deng, C., Liao, H., Hu, Q., Yu, H., & Wang, X. (2022). Comparison of transvaginal cervical cerclage versus laparoscopic abdominal cervical cerclage in cervical insufficiency: A retrospective study from a single centre. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 773. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05108-w>
62. Huang, Y., Li, Q., Zhang, W., Shen, K., Zhu, J., Zeng, H., Lv, X., & Huang, J. (2024). Predicting cervical insufficiency in twin pregnancies using ultrasound cervical measurements and elastography. *International Journal of Medical Sciences*, 21(15), 3010–3017. <https://doi.org/10.7150/ijms.99444>
63. Hughes, K., Sim, S., Roman, A., Michalak, K., Kane, S., & Sheehan, P. (2017). Outcomes and predictive tests from a dedicated specialist clinic for women at high risk of preterm labour: A ten year audit. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 57(4), 405–411. <https://doi.org/10.1111/ajo.12610>
64. Huijbregts, L. A., & Schreurs, M. (1975). Evaluation of amplitude and frequency changes of miniature potentials with a poor signal-to-noise ratio. *Comparative Biochemistry and Physiology. C: Comparative Pharmacology*, 52(1), 11–16. [https://doi.org/10.1016/0306-4492\(75\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0306-4492(75)90005-2)

65. Jazayeri, A. (2024). Cervical Cerclage: Technique, Pre-Procedure, Post-Procedure. *Medscape*.
https://emedicine.medscape.com/article/1848163-overview?st=fpf_login&scode=mzp&socialSite=google&form=login&icd=login_success_gg_match_fpf
66. Jeong, H. C., Kim, H. Y., Kim, H. Y., Wang, E.-J., Ahn, K. H., Oh, M.-J., Choi, B. M., & Kim, H.-J. (2021). Changes in gene expression of cervical collagens, metalloproteinases, and tissue inhibitors of metalloproteinases after partial cervical excision-induced preterm labor in mice. *PLoS ONE*, 16(4), e0250108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250108>
67. Jin, Z., Chen, L., Qiao, D., Tiwari, A., Jaunky, C. D., Sun, B., Wang, L., & Yu, H. (2019). Cervical pessary for preventing preterm birth: A meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(7), 1148–1154. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401998>
68. Jung, E. Y., Park, J. W., Ryu, A., Lee, S. Y., Cho, S.-H., & Park, K. H. (2016). Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(2), 158–165. <https://doi.org/10.1111/jog.12882>
69. Jung, E. Y., Park, K. H., Lee, S. Y., Ryu, A., Joo, J. K., & Park, J. W. (2016). Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 132(2), 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.011>
70. Justiz Vaillant, A. A., & Qurie, A. (2024). Interleukin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
71. Kabiri, D., Raif Nesher, D., Luxembourg, D., Rottenstreich, A., Rosenbloom, J. I., Ezra, Y., Yagel, S., Porat, S., & Romero, R. (2023). The role of vaginal progesterone for preterm birth prevention in women with threatened labor and shortened cervix diagnosed after 24 weeks of

- pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 161(2), 423–431.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.14465>
72. Kehila, M., Abouda, H. S., Sahbi, K., Cheour, H., & Chanoufi, M. B. (2016). Ultrasound cervical length measurement in prediction of labor induction outcome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 9(2), 127–131. <https://doi.org/10.3233/NPM-16915111>
73. Kia, P. Y., Baradaran, B., Shahnazi, M., Jafarabadi, A., Khaze, V., & Shahrak, S. P. (2016). Maternal Serum and Cervicovaginal IL-6 in Patients with Symptoms of Preterm Labor. *Iran J Immunol.*, 13(3), 229–236.
74. Kindinger, L. M., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., McDonald, J. A. K., Terzidou, V., Cook, J. R., Lees, C., Israfil-Bayli, F., Faiza, Y., Tooze-Hobson, P., Slack, M., Cacciatore, S., Holmes, E., Nicholson, J. K., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2016). Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Science Translational Medicine*, 8(350). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1026>
75. Kyvernitakis, I., Maul, H., & Bahlmann, F. (2018). Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78(06), 585–595.
<https://doi.org/10.1055/a-0611-5337>
76. Lackie, J. M. (2010). *A dictionary of biomedicine* (1st ed). Oxford University Press.
77. Larsen, B., & Hwang, J. (2011). Progesterone Interactions with the Cervix: Translational Implications for Term and Preterm Birth. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/353297>
78. Leppert, P. C., Yu, S. Y., Keller, S., Cerreta, J., & Mandl, I. (1987). Decreased elastic fibers and desmosine content in incompetent cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157(5), 1134–1139. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80277-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80277-6)
79. Lin, Y., Fang, J., Ni, R., Zhang, L., Zhao, J., Jiang, X., Lin, Y., & Pan, M. (2023). Dynamic Change of Novel Systemic Inflammation Markers to Predict Maternal-Neonatal Prognosis After

- Cervical Cerclage. *Journal of Inflammation Research*, 16, 1745–1756.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S410211>
80. Lotgering, F. K. (2007). Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 7(Suppl 1), S17. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S17>
81. McAuliffe, L., Issah, A., Diacci, R., Williams, K. P., Aubin, A.-M., Phung, J., Wang, C., Maouris, A., Leathersich, S., Maouris, P., & Pennell, C. E. (2023). McDonald versus Shirodkar cerclage technique in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 130(7), 702–712.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.17438>
82. Monsanto, S. P., Daher, S., Ono, E., Pendeloski, K. P. T., Trainá, É., Mattar, R., & Tayade, C. (2017). Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(4), 455.e1-455.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.024>
83. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's immunobiology* (9th edition). Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC.
84. Namouz, S., Porat, S., Okun, N., Windrim, R., & Farine, D. (2013). Emergency Cerclage: Literature Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 68(5), 379.
<https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31828737c7>
85. NICE. (2015). *Preterm labour and birth*.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations>
86. Nooshin, E., Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Eshraghi Nooshin, Assistant Professor, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran E-mail: eshrraghinasim45@yahoo.com, Mahdiss, M., Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Maryam, R., Department

- of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Amineh, S.-N., Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Somayyeh, N. T., & Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (2020). Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation. *Journal of Medicine and Life*, 13(4), 536–542. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0069>
87. Norman, J. E. (2020). Progesterone and preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 150(1), 24–30. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13187>
88. Norwitz, E. (2024). Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm labor and birth in singleton pregnancies. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/progesterone-supplementation-to-reduce-the-risk-of-spontaneous-preterm-labor-and-birth-in-singleton-pregnancies?sectionName=Patients%20with%20a%20prior%20preterm%20birth&search=pessary&topicRef=6774&anchor=H3287295099&source=see_link#references
89. Norwitz, E. R., Robinson, J. N., & Challis, J. R. (1999). The control of labor. *The New England Journal of Medicine*, 341(9), 660–666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410906>
90. O'Brien, J. M., Defranco, E. A., Adair, C. D., Lewis, D. F., Hall, D. R., How, H., Bsharat, M., Creasy, G. W., & Progesterone Vaginal Gel Study Group. (2009). Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: Secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(6), 653–659. <https://doi.org/10.1002/uog.7338>

91. O'Brien, J. M., & Lewis, D. F. (2016). Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: A critical examination of efficacy and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.934>
92. Overview | Preterm labour and birth | Guidance | NICE. (2015, November 20). NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
93. Park, S., You, Y.-A., Yun, H., Choi, S.-J., Hwang, H.-S., Choi, S.-K., Lee, S. M., & Kim, Y. J. (2020). Cervicovaginal fluid cytokines as predictive markers of preterm birth in symptomatic women. *Obstetrics & Gynecology Science*, 63(4), 455–463. <https://doi.org/10.5468/ogs.19131>
94. Pavlidis, I., Spiller, O. B., Sammut Demarco, G., MacPherson, H., Howie, S. E. M., Norman, J. E., & Stock, S. J. (2020). Cervical epithelial damage promotes *Ureaplasma parvum* ascending infection, intrauterine inflammation and preterm birth induction in mice. *Nature Communications*, 11(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14089-y>
95. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), e65–e90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>
96. Prendiville, W., & Sankaranarayanan, R. (2017). Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone. In *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*. International Agency for Research on Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>
97. Preterm labour and birth NG25. (2015). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
98. Putora, K., Hornung, R., Kinkel, J., Fischer, T., & Putora, P. M. (2022). Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: A decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 355. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04584-4>
99. Raju, T. N. K., Mercer, B. M., Burchfield, D. J., & Joseph, G. F. (2014). Periviable birth: Executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of

- Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*, 123(5), 1083–1096. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000243>
100. Ratcliffe, S. D. (2008). Preterm Labor. In *Family medicine obstetrics* (3rd ed). Mosby Elsevier.
 101. Rechberger, T., Uldbjerg, N., & Oxlund, H. (1988). Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence. *Obstetrics and Gynecology*, 71(4), 563–567.
 102. Reicher, L., Fouks, Y., & Yogev, Y. (2021). Cervical Assessment for Predicting Preterm Birth—Cervical Length and Beyond. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 627. <https://doi.org/10.3390/jcm10040627>
 103. Robertson, J. E., Lisonkova, S., Lee, T., De Silva, D. A., Von Dadelszen, P., Synnes, A. R., Joseph, K. S., Liston, R. M., Magee, L. A., & for the Canadian Perinatal Network and Canadian Neonatal Network Collaborative Groups. (2016). Fetal, Infant and Maternal Outcomes among Women with Prolapsed Membranes Admitted before 29 Weeks Gestation. *PLOS ONE*, 11(12), e0168285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168285>
 104. Robinson, J. N., & Norwitz, E. R. (2024). Spontaneous preterm birth: Overview of risk factors and prognosis. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-preterm-birth-overview-of-risk-factors-and-prognosis?search=infectious%20diseases%20sexual%20premature%20birth&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H1
 105. Roman, A., Suhag, A., & Berghella, V. (n.d.). *Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors Cervical*.

106. Roman, A., Suhag, A., & Berghella, V. (2016). Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 59(2), 237–240. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000184>
107. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., Hassan, S. S., & Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), 161–180. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>
108. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Rehal, A., Da Fonseca, E., Brizot, M. L., Rode, L., Serra, V., Cetingoz, E., Syngelaki, A., Tabor, A., Perales, A., Hassan, S. S., & Nicolaides, K. H. (2022). Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: An updated individual patient data meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 59(2), 263–266. <https://doi.org/10.1002/uog.24839>
109. Romero, R., & Lockwood, C. J. (2009). Pathogenesis of Spontaneous Preterm Labor. In *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* (pp. 521–543). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4224-2.50031-4>
110. Romero, R., Yeo, L., Miranda, J., Hassan, S., Conde-Agudelo, A., & Chaiworapongsa, T. (2013). A blueprint for the prevention of preterm birth: Vaginal progesterone in women with a short cervix. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(1), 27–44. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0272>
111. Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., Pagani, G., Visentin, S., Gizzo, S., Volpe, N., Maruotti, G. M., Rizzo, G., Martinelli, P., & Berghella, V. (2017). Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of*

- the *American Institute of Ultrasound in Medicine*, 36(8), 1535–1543.
<https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>
112. Sanchez-Ramos, L., & Lin, L. (2022). Cerclage placement in twin pregnancies with short or dilated cervix does not prevent preterm birth: A fragility index assessment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(2), 338–339. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.025>
 113. Sawaddisan, R., Kor-anantakul, O., Pruksanusak, N., & Geater, A. (2020). Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 30–35.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.020>
 114. Sennstrom, M. B. (2000). Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Molecular Human Reproduction*, 6(4), 375–381.
<https://doi.org/10.1093/molehr/6.4.375>
 115. Sennström, M. K. B., Brauner, A., Lu, Y., Granström, L. M. M., Malmström, A. L., & Ekman, G. E. (1997). Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 74(1), 89–92.
[https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)02757-7](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)02757-7)
 116. Sevrin, C. E., Martorelli, L. M., Famá, E. A. B., Fernandes, C. E., Sancovski, M., & Oliveira, E. (2019). Ultrasound Evaluation of the Cervix to Predict Failed Labor Induction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 41(08), 476–484. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693679>
 117. Shah, N. M., Lai, P. F., Imami, N., & Johnson, M. R. (2019). Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 198.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>

118. Shennan, A., Story, L., Jacobsson, B., Grobman, W. A., & FIGO Working Group for Preterm Birth. (2021). FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155(1), 19–22. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13835>
119. Shennan, A., Suff, N., Leigh Simpson, J., Jacobsson, B., Mol, B. W., Grobman, W. A., & FIGO Working Group for Preterm Birth. (2021). FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155(1), 16–18. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13852>
120. Souka, A. P., Papastefanou, I., Pilalis, A., Kassanos, D., & Papadopoulos, G. (2019). Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(3), 396–401. <https://doi.org/10.1002/uog.19050>
121. Stokkeland, L. M. T., Giskeødegård, G. F., Stridsklev, S., Ryan, L., Steinkjer, B., Tangerås, L. H., Vanky, E., & Iversen, A.-C. (2019). Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine*, 119, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.03.013>
122. Stolnicu, S., & Goldfrank, D. (2021). Anatomy, Histology, Cytology, and Colposcopy of the Cervix. In R. A. Soslow, K. J. Park, & S. Stolnicu (Eds.), *Atlas of Diagnostic Pathology of the Cervix* (pp. 1–23). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49954-9_1
123. Sundtoft, I., Uldbjerg, N., Steffensen, R., Sommer, S., & Christiansen, O. B. (2016). Polymorphisms in Genes Coding for Cytokines, Mannose-Binding Lectin, Collagen Metabolism and Thrombophilia in Women with Cervical Insufficiency. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 81(1), 15–22. <https://doi.org/10.1159/000381620>

124. Tantengco, O. A. G., & Menon, R. (2020). Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition. *Medical Hypotheses*, 145, 110336. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110336>
125. Tantengco, O. A. G., & Menon, R. (2022). Breaking Down the Barrier: The Role of Cervical Infection and Inflammation in Preterm Birth. *Frontiers in Global Women's Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.777643>
126. Tantengco, O. A. G., Richardson, L. S., Medina, P. M. B., Han, A., & Menon, R. (2021). Organ-on-chip of the cervical epithelial layer: A platform to study normal and pathological cellular remodeling of the cervix. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35(4), e21463. <https://doi.org/10.1096/fj.202002590RRR>
127. Thakur, M., & Mahajan, K. (2024). Cervical Insufficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/>
128. Tita, A. T. N. (2024). Clinical chorioamnionitis. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/clinical-chorioamnionitis?search=intraamniotic%20infection&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
129. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135(5), e221–e229. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003822>
130. Tolosa, J. E., Boelig, R. C., Bell, J., Martínez-Baladejo, M., Stoltzfus, J., Mateus, J., Quiñones, J. N., Galeano-Herrera, S., Pereira, L., Burwick, R., López-Torres, L., Valencia, C., Berghella, V., & IC-CLEAR: International Collaborative for Cerclage Longitudinal Evaluation and Research. (2024). Concurrent progestogen and cerclage to reduce preterm birth: A

- multicenter international retrospective cohort. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 6(7), 101351. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101351>
131. Torchin, H., & Ancel, P.-Y. (2016). [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, 45(10), 1213–1230. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
 132. Torres, J., Faris, I., & Callejas, A. (2019). Histobiomechanical Remodeling of the Cervix during Pregnancy: Proposed Framework. *Mathematical Problems in Engineering*, 2019(1), 5957432. <https://doi.org/10.1155/2019/5957432>
 133. Tripathy, S., Nallasamy, S., & Mahendroo, M. (2022). Progesterone and its receptor signaling in cervical remodeling: Mechanisms of physiological actions and therapeutic implications. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 223, 106137. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106137>
 134. Tusheva, O. A., Cohen, S. L., McElrath, T. F., & Einarsson, J. I. (2012). Laparoscopic Placement of Cervical Cerclage. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 5(3–4), e158.
 135. *Updated Clinical Guidance for the Use of Progesterone Supplementation for the Prevention of Recurrent Preterm Birth*. (n.d.). Retrieved September 5, 2024, from <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/04/updated-guidance-use-of-progesterone-supplementation-for-prevention-of-recurrent-preterm-birth>
 136. van Dijk, C. E., Breuking, S. H., Jansen, S., Limpens, J. C. E. J. M., Kazemier, B. M., & Pajkrt, E. (2023). Perioperative complications of a transvaginal cervical cerclage in singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228(5), 521-534.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.026>
 137. Ville, Y., & Rozenberg, P. (2018). Predictors of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002>

138. Vilotić, A., Nacka-Aleksić, M., Pirković, A., Bojić-Trbojević, Ž., Dekanski, D., & Jovanović Krivokuća, M. (2022). IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>
139. Vink, J., & Feltovich, H. (2016). Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.009>
140. Vink, J., & Mourad, M. (2017). The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? *Seminars in Perinatology*, 41(7), 427–437. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.014>
141. Vink, J., & Myers, K. (2018). Cervical alterations in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007>
142. Vyas, N. A., Vink, J. S., Ghidini, A., Pezzullo, J. C., Korker, V., Landy, H. J., & Poggi, S. H. (2006). Risk factors for cervical insufficiency after term delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(3), 787–791. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.069>
143. Wang, Y., Gu, X., Tao, L., & Zhao, Y. (2016). Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16, 308. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1094-6>
144. Warren, J. E., Silver, R. M., Dalton, J., Nelson, L. T., Branch, D. W., & Porter, T. F. (2007). Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstetrics and Gynecology*, 110(3), 619–624. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000277261.92756.1a>
145. Yan, Y., Basij, M., Garg, A., Varrey, A., Alhousseini, A., Hsu, R., Hernandez-Andrade, E., Romero, R., Hassan, S. S., & Mehrmohammadi, M. (2021). Spectroscopic photoacoustic

- imaging of cervical tissue composition in excised human samples. *PLOS ONE*, 16(3), e0247385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247385>
146. Yellon, S. M. (2020). Immunobiology of Cervix Ripening. *Frontiers in Immunology*, 10, 3156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03156>
 147. Yoo, H.-N., Park, K. H., Jung, E. Y., Kim, Y. M., Kook, S. Y., & Jeon, S. J. (2017). Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid. *PLOS ONE*, 12(7), e0180878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180878>
 148. Yoshida, K., Jiang, H., Kim, M., Vink, J., Cremers, S., Paik, D., Wapner, R., Mahendroo, M., & Myers, K. (2014). Quantitative Evaluation of Collagen Crosslinks and Corresponding Tensile Mechanical Properties in Mouse Cervical Tissue during Normal Pregnancy. *PLoS ONE*, 9(11), e112391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112391>
 149. Zaher, Y. A., & Al-Kholy, A. F. (2019). Cervicovaginal Inflammatory Cytokines, Obesity and Inter-Pregnancy Interval Negatively Affect Pregnancy Duration in Pregnant Women at High-Risk for Recurrent Spontaneous Preterm Birth. *Advances in Reproductive Sciences*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.4236/arsci.2019.74014>
 150. Zhu, J., Huang, Y., Zeng, H., Huang, J., & Zhang, W. (2024). Pregnancy outcomes of twin pregnancies with cervical insufficiency undergoing cervical cerclage. *Scientific Reports*, 14(1), 27414. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78662-2>

Список публікацій здобувача:

1. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Inflammatory status of the birth canal of pregnant women with cervical insufficiency treated with progesterone therapy, cervical cerclage and obstetric pessary. *Reproductive Health of Woman*, 7, 55–60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601>
2. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2023). Cervical insufficiency after timely childbirth—What went wrong? *UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN*, 6(169), 13–19. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.169.13>
3. Bila, V. V., & Chernega, V. O. (2024). Type of suture material for cervical cerclage: The lost puzzle piece of isthmic-cervical insufficiency treatment. *UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS*, 3(99), 38–45. [https://doi.org/10.15574/PP.2024.3\(99\).3845](https://doi.org/10.15574/PP.2024.3(99).3845)
4. Chernega, V., Bila, V., & Zahorodnia, O. (2024). Local inflammatory factors in pregnant women with various methods of cervical insufficiency treatment. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 149(3), 58–65. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65)

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2022, 2023, 2024), та на конференціях «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» (2023, 2024), а також у міжнародній науковій конференції «Innovations in medicine: achievements of domestic and foreign representatives», Польща (2024).

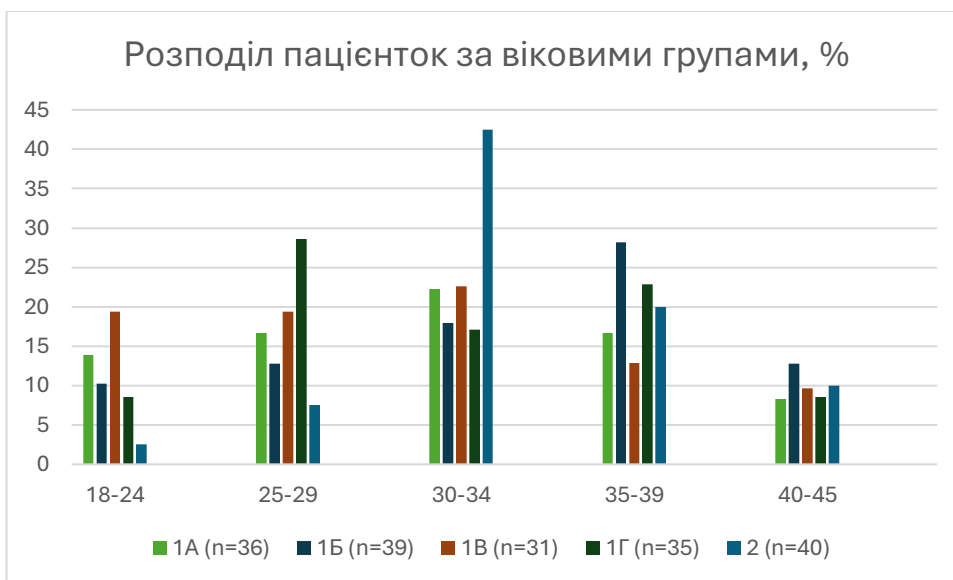


Рис. 3.1. Розподіл пацієнток за віковими групами.

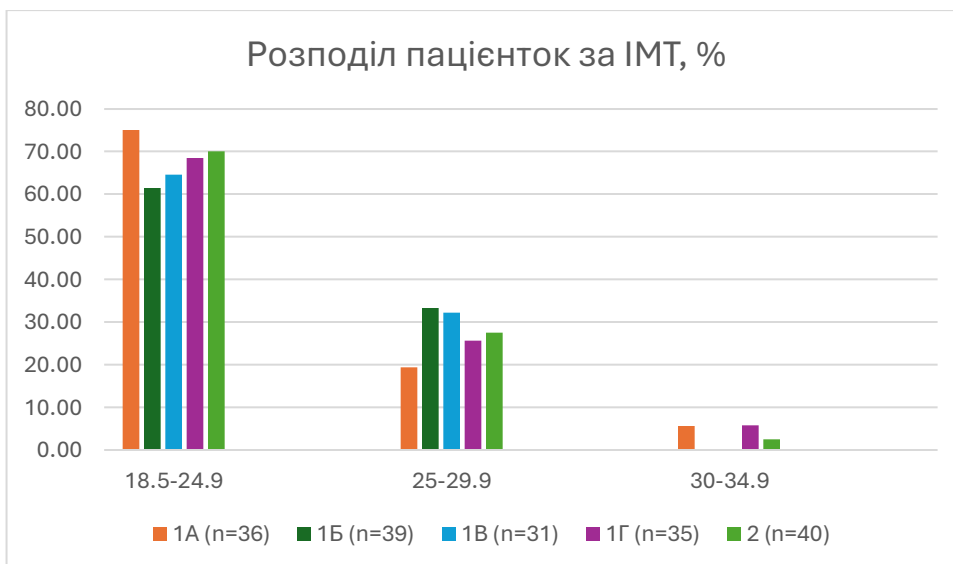


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнток за ІМТ.

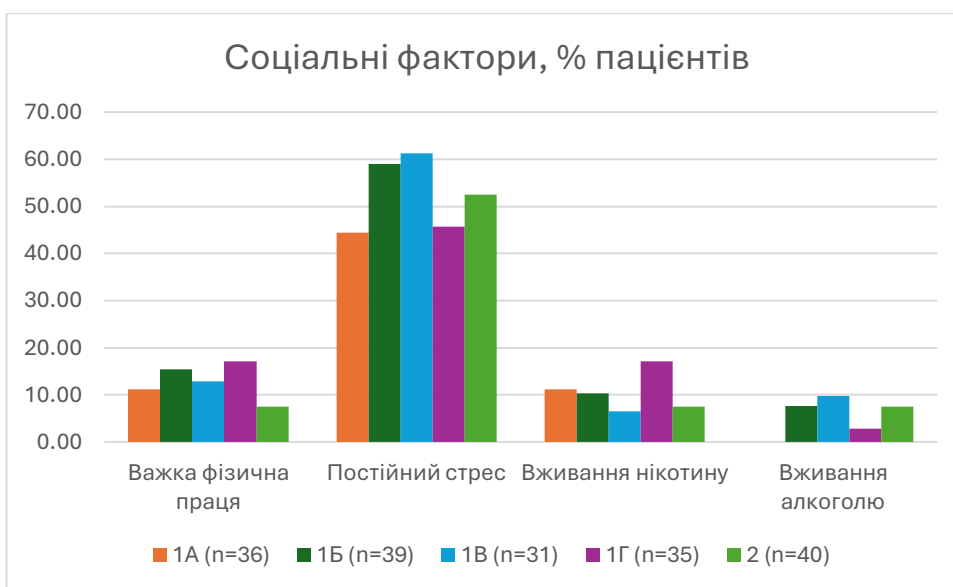


Рис. 3.3. Соціальні фактори, що впливали на пацієток.

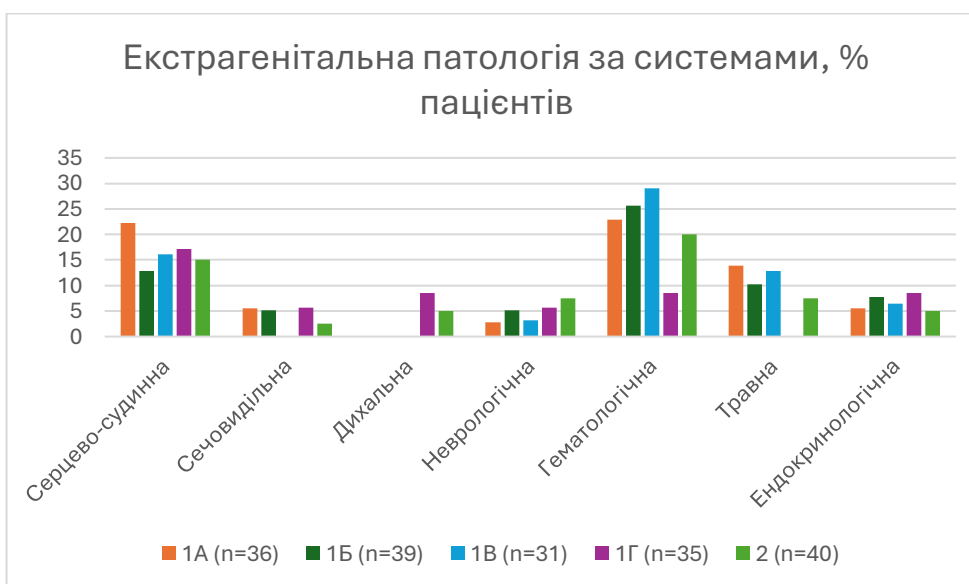
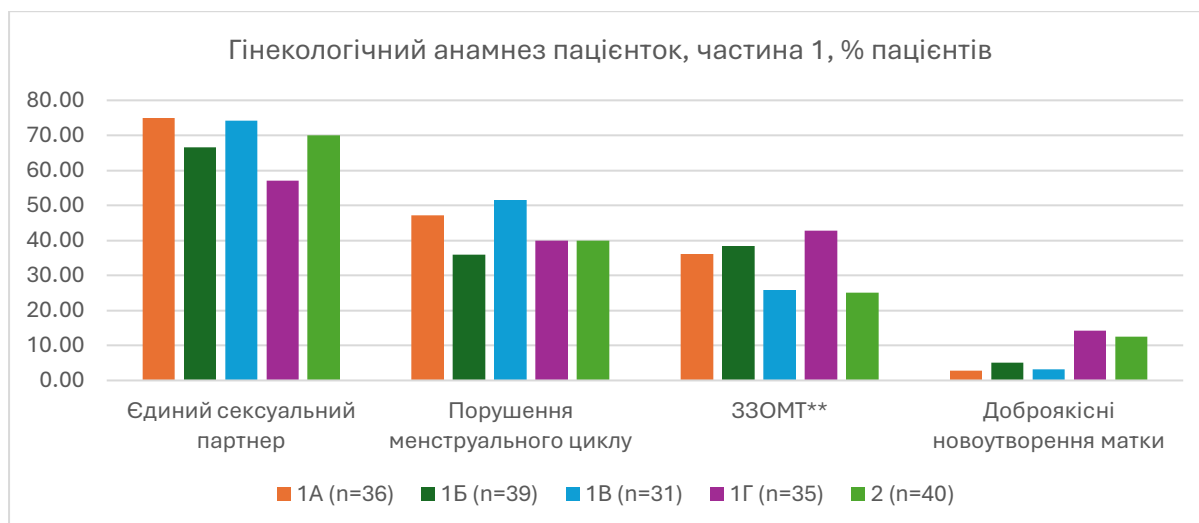
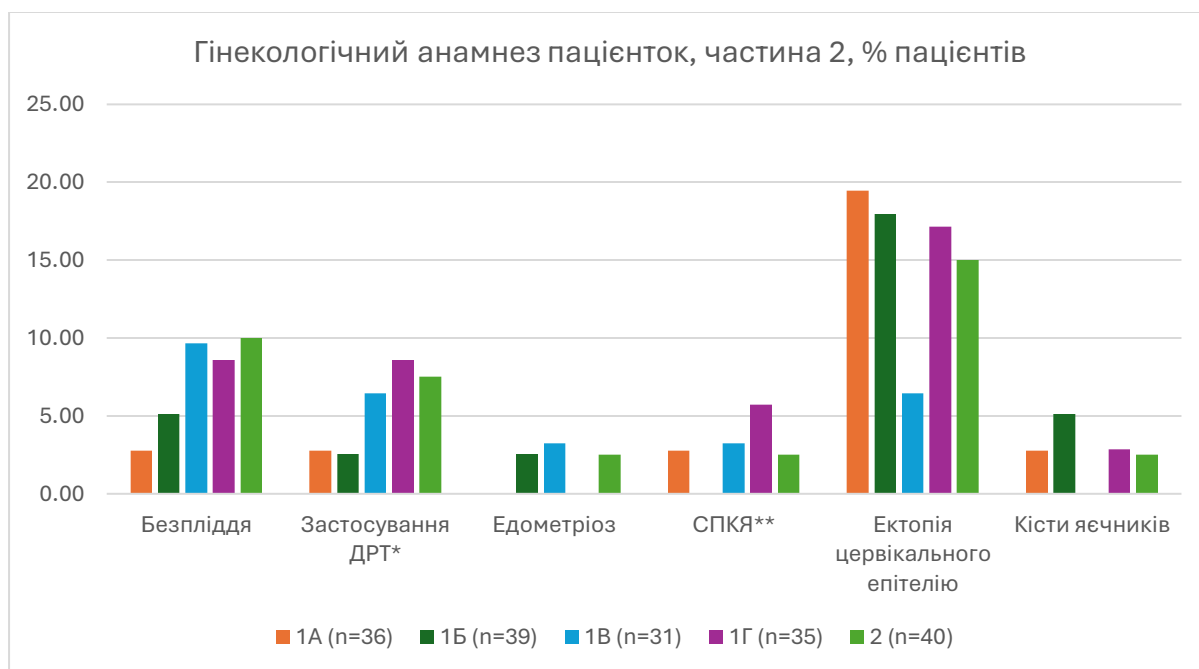


Рис. 3.4. Соматичний анамнез учасників дослідження



**ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

Рис 3. 7. Гінекологічний анамнез пацієнок, частина 1.



*ДРТ – допоміжні репродуктивні технології;

** СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

Рис 3. 8. Гінекологічний анамнез пацієнок, частина 2.

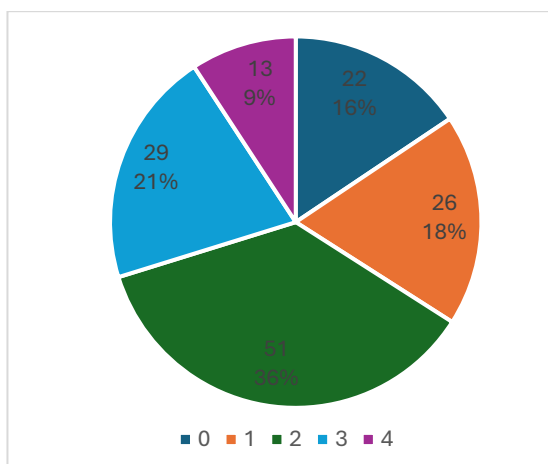


Рис. 3.10. Розподіл пацієнток групи 1 (n=141) за кількістю вагітностей.

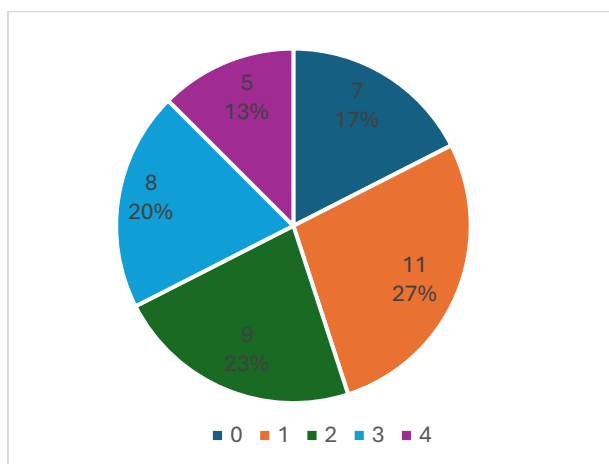


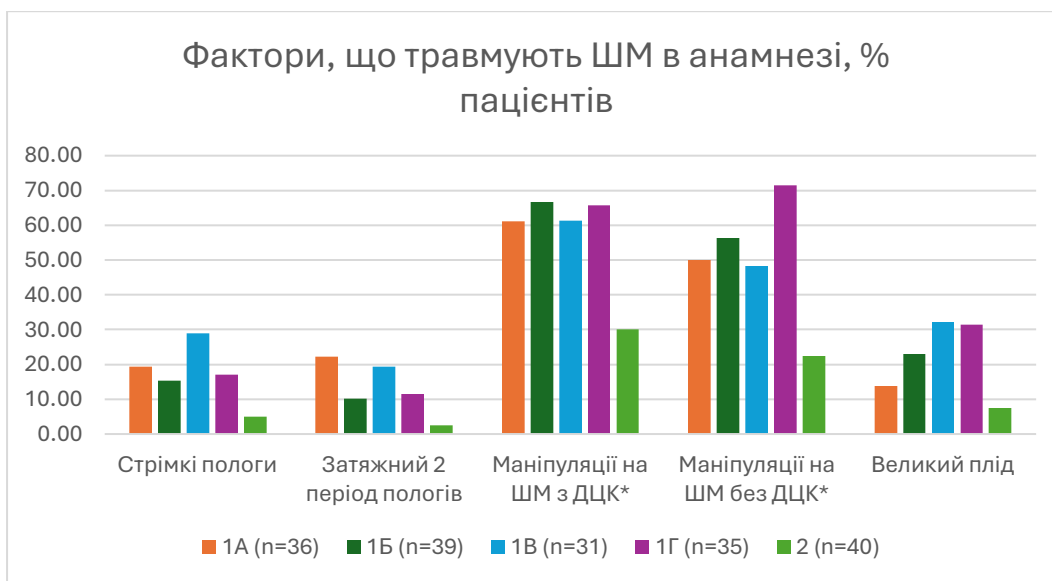
Рис. 3.11. Розподіл пацієнток групи 2 (n=40) за кількістю вагітностей.



Рис. 3.12. Репродуктивний анамнез групи 1, 267 вагітностей.



Рис. 3.13. Репродуктивний анамнез групи 2, 73 вагітності



* – дилатація цервікального каналу.

Рис. 3.14. Фактори, що травмують шийку матки.

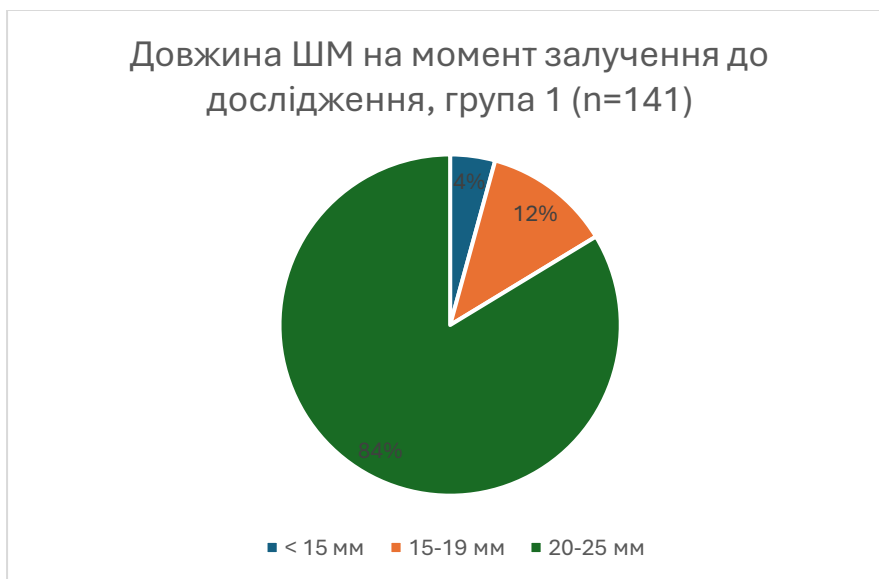


Рис. 3.15. Довжина ШМ на момент залучення до дослідження.

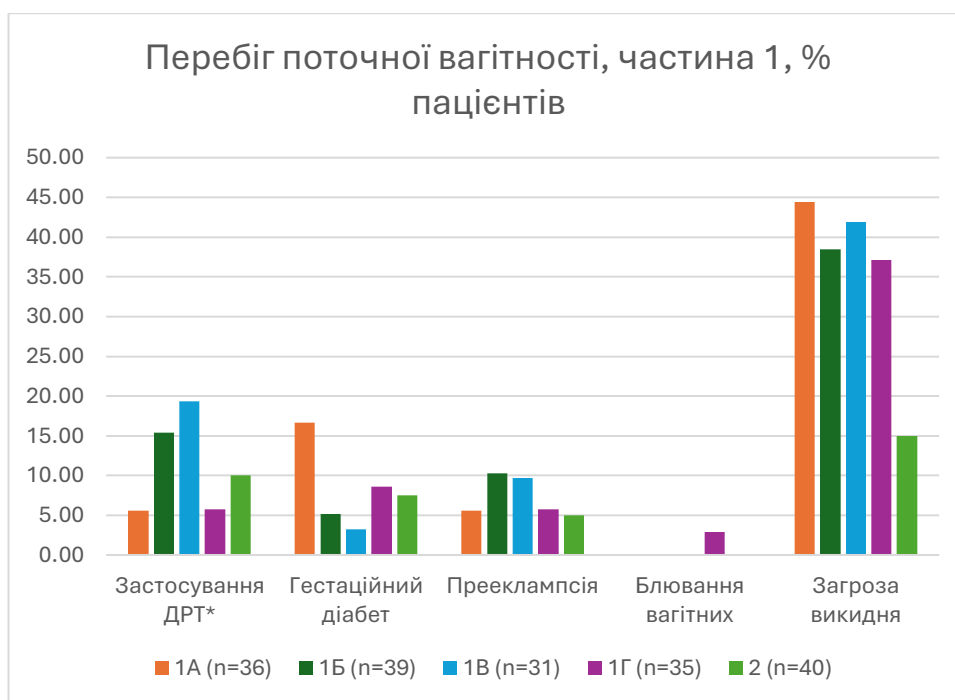


Рис. 3.16. Особливості перебігу даної вагітності, частина 1.

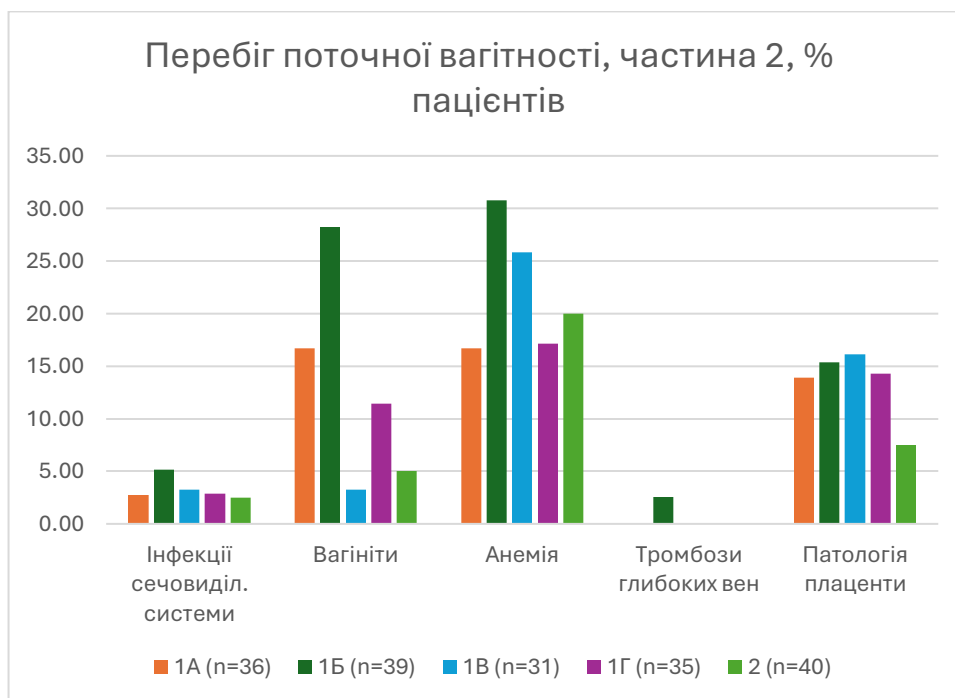


Рис. 3.17. Особливості перебігу даної вагітності, частина 2.