

# Роль істміко-цервікальної недостатності у невиношуванні вагітності

О.В. Голяновський, О.В. Морозова, К.В. Супрунчук, С.В. Фролов

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є одним з основних патологічних станів, що призводить до невиношування вагітності, зокрема, до повторних викиднів та передчасних пологів, які становлять до 5 % усіх акушерських випадків. Повторні втрати вагітності, спричинені ІЦН, завдають серйозної психологічної травми як жінці, так і членам її сім'ї, а також великих економічних збитків для всього суспільства. Однак багато жінок у деяких регіонах світу досі не знають про дану патологію, а клініцисти не завжди вчасно діагностують її.

Разом з тим, етіологія ІЦН залишається досі невизначеною, і все ще є неоднозначні моменти стосовно її діагностики та лікування. Діагноз ІЦН має бути встановлений шляхом аналізу історії хвороби, клінічних проявів та результатів ультразвукового дослідження. Лікування ІЦН переважно включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічне лікування здійснюють за допомогою накладання цервікального серкляжу, тоді як консервативна методика переважно включає застосування вагінального прогестерону та різних видів шийкового пессарію.

У даній статті узагальнено потенційні фактори ризику, пов'язані з ІЦН, які варті уваги та можуть бути корисними для майбутніх досліджень. Також в огляді розглядаються сучасні методи діагностики та лікування ІЦН з метою кращого розуміння цієї патології шийки матки. З сучасних позицій представлено консенсус і проблемні питання відповідно до нещодавно оновлених рекомендацій, які мають практичне значення, а також важливі для проведення подальших, більш глибоких досліджень з цієї актуальної проблеми сучасного акушерства.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, звичний викидень, передчасні пологи, невиношування вагітності.

## The role of isthmic-cervical insufficiency in miscarriage

O.V. Golyanovsky, O.Z. Morozova, K.V. Supruniuk, S.V. Frolov

Cervical insufficiency (CI) is one of the main pathological conditions that leads to pregnancy loss, in particular, recurrence miscarriages and premature births, which account for up to 5 % of all obstetric cases. Recurrence pregnancy losses caused by CI lead to serious psychological trauma for both the woman and her family members, as well as significant economic losses for the society. However, many women in some regions of the world still do not know about this pathology, and clinicians do not always diagnose this condition in time.

At the same time, etiology of CI remains uncertain, and there are still ambiguous points regarding the diagnosis of this pathology and its treatment. The diagnosis of CI should be established by analyzing the medical history, clinical manifestations and results of ultrasound examination. Treatment of CI mainly includes surgical and conservative methods. Surgical treatment is performed with cervical cerclage, while conservative techniques mainly include the use of vaginal progesterone and insertion of various types cervical pessaries.

This article summarizes the potential risk factors associated with cervical insufficiency that are of great attention and may be useful for future researches. Also, the review of the literature considers modern methods of diagnosis and treatment of CI to understand this pathology of the cervix better. From a modern standpoint, a consensus and problematic issues are presented in accordance with the recently updated recommendations, which are of practical importance, and are also important for further deeper research on this topical issue of modern obstetrics.

**Keywords:** cervical insufficiency, recurrent miscarriage, premature birth, pregnancy loss.

Передчасні пологи є другою за значущістю прямою причиною дитячої смертності у віці до 5 років [1]. Щороку гине 1,1 млн недоношених дітей, і багато з тих, хто вижив, зрештою стають інвалідами [2].

Передчасні пологи – багатофакторне захворювання, однак аномалії шийки матки є помітними ознаками у багатьох пацієнток [3]. Проспективне багатоцентрове дослідження у вагітних продемонструвало, що жінки з укороченою шийкою матки, що виявлено за допомогою трансвагінального ультразвуку, мали підвищений ризик спонтанних передчасних пологів [4]. Крім того, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) також є однією з основних причин звичного невиношування,

станом, з яким стикаються близько 3% пар, що намагаються завагітніти [5].

ІЦН – це патологічний стан шийки матки, який проявляється переважно повторними викиднями у II триместрі вагітності або спонтанними передчасними пологами. Коли канал шийки матки розширюється, а амніотичний міхур виходить за межі зовнішнього вічка шийки матки, навіть до піхви, у вагітної відсутні типові симптоми пологів, такі, як скорочення матки та біль у животі (рис. 1). Приховані симптоми невиношування або передчасних пологів зумовлені обмеженою здатністю шийки матки витримувати тиск. Частота діагностики цього стану становить 0,1–3% та в останній час зростає [6].

## Потенційні фактори ризику та етіологія цервікальної недостатності

Фактори ризику та етіологія	Пов'язані фактори
Вроджені причини (не включаючи гени)	Вроджений внутрішньоутробний вплив діетилstilбестролу/ вада розвитку матки/ аномалія колагену/ втрата колагенових судин/ мюллерова аномалія [10, 11]
Набуті причини	Історія втрат у II триместрі або передчасних пологів / операції, що вимагають розширення шийки матки/ петльова електроконізація шийки матки, конізація холодним ножом та інші операції на шийці матки/ розриви шийки матки [10, 11]
Склад шийки матки	Низький рівень концентрації колагену у тканині шийки матки і висока розчинність колагену [12]
Гени/расова приналежність	Алель G13 у послідовності IL-10 G [13] / Col1a1 генотип гомозиготного поліморфізму TT та TGF- $\beta$ (ArgPro та ProPro) [14] / синдром Марфана через мутацію FBN1 [15] / афроамериканки [16]
Причини, пов'язані із запаленням	Високі рівні IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, MCP-1 та TNF [13, 17]
Інші фактори	Високий рівень релаксину у сироватці крові [18] / СПКЯ [8] / багатоплідна вагітність [19]

Примітки: IL – інтерлейкін; Col1 $\alpha$ 1 – колаген 1 альфа1; TGF – трансформівний фактор росту; FBN – фібринін; MCP – моноцитний хемоатрактантний білок; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.

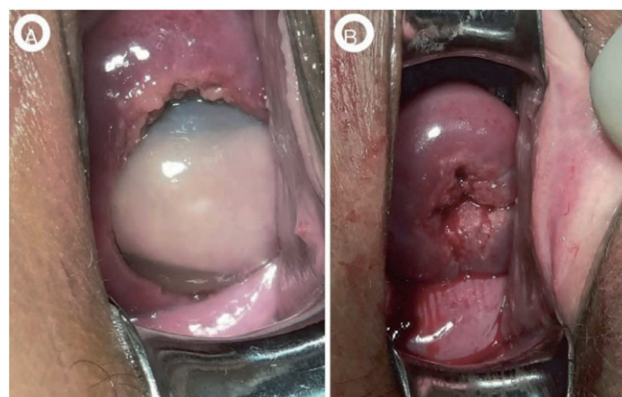
Дослідження, виконане у провідній лікарні провінції Шаньсі, Китай (населення 37 180 000 осіб), продемонструвало, що рівень ІЦН у лікарнях зріс з 1,1% у 2013 р. до 2,8% у 2017 р. [7]. Рекомендації Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) у 2019 р. свідчать, що ІЦН може спостерігатися приблизно в 1% усіх вагітних [8].

Звичне невиношування та передчасні пологи, спричинені ІЦН, зумовлюють значне економічне навантаження на суспільство, а також величезне психологічне навантаження для жінки і членів її сім'ї. Крім того, дослідження встановили, що жінки з викиднем у II триместрі вагітності мають значно підвищений ризик спонтанних передчасних пологів, а також небезпеку повторної втрати у середині II триместра під час наступної вагітності [9]. Відповідно, якщо цей патологічний стан не діагностувати та не почати лікування, шанси пацієнтки зберегти вагітність природним шляхом будуть мізерними. Тому акушери-гінекологи повинні пам'ятати про цю патологію шийки матки і проводити своєчасну діагностику і корекцію.

Виходячи із зазначених вище причин, необхідно розглянути фактори ризику виникнення ІЦН, які є потенційним напрямком для вивчення етіології, а також представити відповідний консенсус і проблемні питання відповідно до останніх оновлених рекомендацій, що мають практичне значення для діагностики та лікування ІЦН.

#### Фактори ризику та етіологія цервікальної недостатності

Фактори ризику ІЦН неодноразово обговорювались у доступній літературі. Уроджені фактори ризику ІЦН включають вроджений внутрішньоутробний вплив діетилstilбестролу, вади розвитку матки, патологію колагену, втрату колагенових судин і мюллерову аномалію. Набуті фактори ризику ІЦН включають попередню втрату вагітності у II триместрі або передчасні пологи в анамнезі, а також гінекологічні операції, що потребували розширення каналу шийки матки, наприклад, вишкрібання стінок порожнини матки.



**Рис. 1. Під час огляду:** 29-річна вагітна у терміні 19 тиж з двома пренатальними втратами в анамнезі у II триместрі мала безболісне розширення шийки матки – амніотичний міхур увійшов у піхву, і в дзеркалах через плодовий міхур можна бачити ніжку плода (А). Шийка матки була відновлена після повернення амніотичного міхура у порожнину матки та накладання цервікального серкляжу (В)

Більше того, відомі інші процедури, такі, як петльова електроконізація шийки матки (LEEP), конізація холодним ножом та інші операції на шийці матки. Також відіграють роль у ризику виникнення ІЦН розриви шийки матки, спричинені пологами або штучним абортom [10].

Останніми роками дослідження етіології ІЦН також включали структуру шийки матки, поліморфізм споріднених генів, релаксин та запалення. У табл. 1 наведено їхнє узагальнення.

**Будова і склад шийки матки.** Оскільки біохімічні зміни у тканині шийки матки після вагітності можуть призвести до різких змін механічних властивостей шийки матки, необхідно дослідити зміни структури та складу шийки матки у жінок з ІЦН.

Шийка матки в основному складається зі сполучної тканини разом з гладенькими м'язовими волокнами, кровоносними судинами та еластичними волокнами.

Дослідження підтвердили, що колагенові волокна шийки матки розташовані у різних напрямках, внутрішні і зовнішні шари яких містять переважно поздовжні колагенові волокна, паралельні каналу шийки матки, а середня ділянка містить циркулярні колагенові волокна, що оточують окружність каналу шийки матки [20].

У недавніх дослідженнях встановлено, що внутрішнє вічко шийки матки містить скоротливі циркулярні гладком'язові клітини, які мають прямий зв'язок з гладком'язовими клітинами матки. Крім того, для дослідження нових та цільових методів лікування спонтанних передчасних пологів необхідно приділяти достатню увагу взаємодії між шийкою матки, маткою, плодовою оболонкою, плодом, плацентою та оточуючими анатомічними структурами і молекулярним середовищем [21].

Недавні дослідження продемонстрували, що процес дозрівання шийки матки відрізняється у жінок з передчасними пологами та у жінок з доношеною вагітністю, також існують різні механізми, що спричинюють ремоделювання позаклітинного матриксу шийки матки і втрату еластичності колагенових волокон, які залежать від етіології передчасних пологів [22]. Це також свідчить про те, що акушерам-гінекологам доцільно своєчасно звернути увагу на початкові патологічні зміни у шийці матки, що свідчать про клінічні ознаки ПЦН.

Відомо, що механічні властивості шийки матки зумовлені позаклітинним матриксом, найважливішим компонентом якого є фібрилярний колаген. Дослідження House et al. продемонстрували, що порівняно з невагітними жінками без ПЦН в анамнезі невагітні пацієнтки з ПЦН в анамнезі мали більш низьку концентрацію колагену у тканині шийки матки, а також більш високу розчинність колагену. Виявилось, що те саме стосується пацієнток ПЦН з вагітністю у терміні 13–15 тиж порівняно з пацієнтками без ПЦН на 10-у тижні вагітності. Результати засвідчили, що підвищена розчинність та зниження концентрації колагену пов'язані з ПЦН і призводять до процесу розм'якшення шийки матки [12].

Більше того, у дослідженні Anum et al. виявлено підвищену частоту ПЦН серед жінок з генетичними дефектами, пов'язаними з синтезом або структурою колагену та еластину, – такими, як синдроми Елерса–Данлоса та Марфана [15]. Це підкреслило важливість синтезу та структурування колагену у тканині шийки матки для підтримки нормальної функції шийки матки.

**Гени/раса.** Наразі недостатньо досліджень щодо причин розвитку ПЦН на генетичному рівні. У 2007 р. Warren et al. виділили ДНК у 121 жінки з ПЦН та 165 жінок контрольної групи і проаналізували поліморфізм колагену 1α1 (Col1α1) інтрона 1sp1 та трансформівного фактора росту-β (TGF-β) Arg-25-Pro. Вони встановили, що 34 (27,2%) зі 125 жінок з ПЦН мали принаймні одну родичку з таким самим ускладненням, а частота генотипу Col1α1 гомозиготного поліморфізму TT та TGF-β (ArgPro та ProPro) у групі випадків зросла [14].

У 2009 р. Warren et al. провели розширене дослідження «випадок-контроль» за участю 121 вагітної з ПЦН порівняно зі 157 вагітними з групи контролю. При цьому алель G13, виявлений у послідовності G

інтерлейкіну-10 (IL-10), частіше виявляли у жінок з ПЦН [13]. У тому самому році Anum et al. повідомили, що синдром Марфана через мутацію гена фібриліну-1 (FBN-1), а також поліморфізм генів Col1α1 і TGF-β1 пов'язані з ПЦН [15].

У 2015 р. Miller et al. обстежували вагітних однокрової раси / національності, з них 315 першороділь із довжиною шийки матки <30 мм на ТВ УЗД у терміні 16–22 тиж та 124 вагітні із контрольної групи з довжиною шийки матки >40 мм. Було доведено, що генотип β2-адренергічного рецептора (β2-AR) не пов'язаний з короткою шийкою матки або передчасними пологами після укорочення шийки матки у II триместрі. Вплив генотипу β2-AR на кількість передчасних пологів не включає укорочену шийку матки [23].

У 2017 р. Harville et al. провели проспективне дослідження, яке встановило, що у афроамериканок і жінок із меншою довжиною шийки матки частіше спостерігалися передчасні пологи; означені характеристики шийки матки вже існують на ранніх термінах вагітності [16].

Ці дослідження демонструють, що ПЦН певною мірою має генетичні передумови. У майбутніх дослідженнях необхідно додатково вивчити етіологію ПЦН на генетичному рівні, щоб ефективніше попереджати, діагностувати та лікувати патологічні зміни шийки матки під час вагітності.

**Фактори, пов'язані із запаленням.** IL-10 пов'язаний з регуляцією запальних реакцій. Warren et al. виявили, що алель G13 у послідовності IL-10 частіше виявляють у жінок з ПЦН [13]. Це свідчить про те, що зміни запальних процесів можуть відігравати роль у розвитку ПЦН. Спричинюючи запальні реакції в ектоцервікальних і ендокервікальних клітинах ліпополісахаридом (LPS), Nold et al. виявили, що рівні IL-6 та IL-8 у клітинах шийки матки підвищуються після індукції, а також підвищується проникність епітеліальних клітин шийки матки [24]. Це дослідження демонструє, що стимуляція запалення функціонально змінює бар'єр епітеліальних клітин шийки матки.

У 2017 р. у цервіковагінальній рідині вагітних з ПЦН виявлено більш високі рівні IL-1β, IL-6, IL-12, хемоатрактантного білка моноцитів-1 (MCP-1) та фактора некрозу пухлин (TNF), ніж у контрольній групі (згідно з дослідженням, проведеним у 28 вагітних з ПЦН на 12–20-у тижні вагітності та у 19 вагітних контрольної групи з відповідним гестаційним віком) [17]. Збільшення рівня цих запальних факторів свідчить про те, що у вагітних з ПЦН виникли локальний дисбаланс цитокінів та запальні реакції, що спонукає до подальшого з'ясування ролі запальних реакцій у розвитку ПЦН.

**Інші фактори.** Китайські вчені Xunke Gu та Yongqing Wang разом з іншими дослідниками виявили, що високі рівні релаксину у сироватці крові є незалежними факторами ризику розвитку ПЦН і можуть мати прогностичну цінність [18]. Крім того, рекомендації SOGC пояснюють, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є незалежним фактором ризику ПЦН [8], тоді як Королівський коледж акушерства та гінекології (RCOG) вважає, що багатоплідна вагітність також є фактором ризику ПЦН [19].



Ці різноспрямовані дослідження етіології ПЦН додатково ілюструють, що ПЦН не є єдиною клінічною сутністю. Фактично – це наслідок різноманітних взаємопов'язаних та індукуючих факторів, що є компонентом більшого та складнішого синдрому передчасних пологів [25]. У результаті повторні аборти протягом II триместра та передчасні пологи, спричинені ПЦН, також можуть бути зумовлені одним або багатьма потенційними факторами, такими, як місцеve запалення, генетична схильність, інфекція децидуальної або амніотичної оболонки і, навіть, вплив гормонів [25].

#### Діагностика недостатності шийки матки

У 2019 р. SOGC визначила, що такі клінічні діагностичні методи, як гістеросальпінгографія, оцінка розширювача Гегара 9-го розміру, що проходить через внутрішнє вічко шийки матки без опору, балон для розширення перешийка матки або катетер Фолея, не можуть використовуватися як діагностичні критерії. Натомість діагноз має бути в основному встановлений шляхом синтезу історії хвороби, клінічних проявів та результатів ультразвукового дослідження [8]. Крім того, є дані, що ПЦН не може бути діагностована за відсутності вагітності, і використання гістероскопії або візуалізації не допомагає в оцінюванні ризику [10, 26]. На сьогодні загально-визнані методи діагностики ПЦН узагальнено, що наведено нижче [10, 27].

#### Методи діагностики ПЦН

##### Ультразвукова діагностика

- Використовується, коли у минулому була одна або кілька втрат вагітності або передчасні пологи у терміні 22–36 тиж, а довжина шийки матки < 25 мм вимірюється за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗ) до 24 тиж вагітності (рис. 2).

##### Діагностика на підставі фізикального обстеження

- Використовується, коли під час ручного дослідження або дзеркала було виявлено безболісне розширення шийки матки або випадання плодових оболонок до 24 тиж вагітності, незалежно від того, чи є в анамнезі втрата вагітності у середині триместра чи передчасні пологи.

##### Діагностика на підставі анамнезу

- Використовується при безболісному розкритті шийки матки, що призводить до повторних викиднів у II триместрі та передчасних пологів без інших причин.

Однак рекомендації SOGC стверджують, що анамнез хвороби не є обов'язковим фактором для діагностики ПЦН, оскільки існує багато причин передчасних пологів [8]. Крім того, деякі публікації наголошують, що ПЦН слід діагностувати за довжини шийка матки менше 25 мм з такими значущими факторами ризику, а саме:

- розширення та евакуація,
- розширення та кюретаж,
- внутрішньоутробний вплив діетилстильбестролу,
- колагенові судинні порушення,
- мюллерова аномалія,



**Рис. 2. Результати визначення довжини шийки матки за даними трансвагінального датчика і ручного вагінального дослідження**

- розрив шийки матки,
- процедура електрохірургічного висічення,
- конізація холодним ножом,
- інші хірургічні втручання на шийці матки [10].

#### Лікування недостатності шийки матки

Лікування ПЦН переважно включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічне лікування здійснюють за допомогою цервікального серкляжу, тоді як консервативна методика в основному включає застосування вагінального прогестерону та різних видів шийкового песарію. Останнім часом білкововмісні біоматеріали на основі шовку для ін'єкцій стали новим напрямком досліджень. Інші нехірургічні методи лікування, такі, як ліжковий режим і обмеження активності, не рекомендують використовувати через відсутність доказової ефективності [11].

У табл. 2 наведені основні варіанти лікування ПЦН та пов'язана з ними оцінка ефективності.

#### Хірургічне лікування

За методами хірургічної корекції шийковий серкляж можна розділити на трансвагінальний серкляж, який в основному включає методики за Широкардом, Макдональдом та їхні модифікації [32], та трансабдомінальний серкляж, що в основному включає лапаротомічну та лапароскопічну малоінвазивну хірургію. Останніми роками також проводять роботизоване лапароскопічне втручання.

За термінами хірургічного лікування серкляж шийки матки можна розділити на серкляж за показаннями УЗД, серкляж за показаннями фізикального огляду шийки матки та за показаннями даних анамнезу. Кожне показання до хірургічної корекції ПЦН таке саме, як і зазначені вище діагностичні показання на підставі характеристик УЗД, фізикального огляду та даних історії хвороби.

У трансвагінальній хірургії методики за Широкардом і Макдональдом не відрізняються за клінічною ефективністю [11]. Вибір хірургічного методу визначають відповідно до методики та підбору акушера. Однак частіше використовують процедуру за Макдональдом, оскільки вона відносно простіша і не вимагає розтину слизової оболонки сечового міхура і

## Основні варіанти лікування ІЦН та пов'язана з ними оцінка

Хірургічне лікування	Оцінка	Консервативне лікування	Оцінка
ТВС за Макдональдом	Відносно простий в експлуатації та схожий за якістю за Широкардом [11]	Ліжковий режим / Обмеження активності	Ефективність не доведена [11]
ТВС за Широкардом	Вимагає розсічення слизової оболонки сечового міхура та прямої кишки і може бути пов'язаний з більш високою частотою кесарева розтину [8]	Вагінальний прогестерон	Існує різниця щодо використання прогестерону між рекомендаціями ACOG, SOGC та RCOG [8, 11, 28]
ТАС: Лапаротомія	За наявності більшої хірургічної травми та тривалішої госпіталізації	17-Гідроксипрогестерон	Знижує рівень пологової та перинатальної смертності під час пологів у <24 тиж [29]
ТАС: Лапароскопія	Малоінвазивний, з більш короткою госпіталізацією та кращими акушерськими результатами, ніж лапаротомія [30]	Песарій (мал. 3)	Докази щодо потенційної вигоди обмежені [11]
ТАС: Робот-асистована лапароскопія	Результати подібні до традиційної лапаротомії [31]	Ін'єкційні біоматеріали	Масштабних клінічних випробувань не було

Примітки: ТВС – трансвагінальний серкляж; ТАС – трансабдомінальний серкляж.

прямої кишки. Крім того, метод за Широкардом може бути пов'язаний з більш високою частотою кесарева розтину [8].

Трансабдомінальний цервікальний серкляж можна проводити до вагітності або у терміні 10–14 тиж вагітності. Це хірургічне втручання показано для вагітних, у яких попередній вагінальний серкляж був невдалим, і у випадку, якщо шийка матки була надто вкорочена або відсутня, і серкляж вагінальним шляхом не може бути проведений [11].

Хоча для лапароскопії характерно більш швидке післяопераційне відновлення та коротший термін госпіталізації, оскільки цей підхід є мінімально інвазивним, немає доказів того, що лапаротомічний чи лапароскопічний метод мають кращі акушерські результати [11, 33, 34].

Останні дані свідчать, що лапароскопічний доступ має кращі акушерські результати [30]. Більше того, робот-асистований лапароскопічний серкляж має подібні результати порівняно з традиційною лапаротомією [31]. Хоча загальна тривалість трансабдомінального лапароскопічного серкляжу більша, особливих ускладнень не зафіксовано через скорочення об'єму крововтрати та часу перебування вагітної в акушерському стаціонарі [35].

### Консервативне лікування

Вагінальний прогестерон або внутрішньом'язові ін'єкції 17-гідроксипрогестерону для лікування ІЦН завжди були у центрі уваги клінічних досліджень. Однак у більшості проведених досліджень немає послідовного однозначного висновку.

Деякими дослідженнями встановлено, що вагінальний прогестерон і серкляж однаково ефективні для запобігання передчасним пологам у вагітних з короткою шийкою матки у II триместрі у разі наявності одноплідної вагітності та попередніх передчасних пологів [36]; вагінальний прогестерон знижує ризик перед-



Рис. 3. Силіконовий цервікальний песарій

часних пологів і покращує перинатальні результати у жінок з короткою шийкою матки у разі одноплідної вагітності [37, 38]. Однак рекомендації щодо використання прогестерону для лікування ІЦН відрізняються залежно від країни.

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) виступає за те, щоб вагінальний прогестерон використовували як варіант лікування, аби зменшити ризик передчасних пологів у безсимптомних жінок, які не мали в анамнезі передчасних пологів і мали при випадковому вимірюванні довжину шийки матки <20 мм, проте рутинне застосування прогестерону після проведення серкляжу не рекомендують [11].

За даними SOGC, необхідно провести додаткові дослідження щодо ефективності вагінального прогестерону у поєднанні із серкляжем, саме тому, на думку акушерів-гінекологів Канади, рутинне застосування прогестерону або прогестерону у поєднанні із цервікальним серкляжем не рекомендується для лікування ІЦН [8].

Рекомендації RCOG, востаннє оновлені у 2019 р., зазначають, що вагінальний прогестерон слід розглядати для профілактичного застосування у вагітних з наявністю одного із таких факторів: спонтанні передчасні пологи в анамнезі (<34 тиж), або втрата вагітності у II триместрі (>16 тиж), або трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке продемонструвало довжину шийки матки <25 мм між 16-м і 24-м тижнями гестації. При застосуванні вагінального прогестерону лікування починають з 16-го до 24-го тижня гестації і воно триває щонайменше до 34 тиж [28].

Дослідження встановили, що 17-гідроксипрогестерон не може запобігти вкороченню шийки матки, або продовжити вагітність у II триместрі у пацієнток з ІЦН за результатами УЗД, або знизити частоту спонтанних передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки [38–40]. Більше того, у пацієнток із показаннями до серкляжу в анамнезі внутрішньом'язова ін'єкція 17-гідроксипрогестерону не має синергічного ефекту щодо зниження частоти рецидивів передчасних пологів та покращення перинатальних наслідків [41]. Проте було встановлено, що застосування 17-гідроксипрогестерону зменшує кількість пологів і перинатальної смертності у терміні гестації до 24 тиж [40], а трансвагінальний серкляж у поєднанні з 17-гідроксипрогестероном знижує частоту пологів у терміні гестації до 24 тиж [29].

Питання використання песарію завжди залишалось дискусійним. Найбільш дослідженим є песарій Agrabin, крім того, нещодавно був представлений більш персоналізований песарій для 3D-друку [42]. Три великомасштабні рандомізовані дослідження продемонстрували, що песарій не знижував частоти передчасних пологів до 34 тиж у вагітних з довжиною шийки матки < 25 мм у разі одноплідної вагітності [43–45]. Однак Cochrane Review і два широкомасштабні рандомізовані дослідження довели, що песарій може знизити частоту передчасних пологів до 34 тиж у вагітних з довжиною шийки матки < 25 мм [46–48]. Тому докази, що підтверджують потенційну користь цієї технології та рутинного лікування ІЦН, залишаються обмеженими, і необхідні подальші рандомізовані дослідження.

З прогресом науки і техніки запроваджено нові заходи для лікування ІЦН, такі, як ін'єкційні білкові біоматеріали на основі шовку, також відомі як ін'єкційний серкляж. На сьогодні масштабних клінічних випробувань даної методики не існує. У зразках тканини шийки матки людини, отриманих під час гінекологічної гістеректомії за наявності лейоміоми матки, щільність уведеної тканини була вдвічі вищою, ніж у контрольній групі без ін'єкції [49]. У білих кроликів була виявлена хороша біосумісність і природна здатність до розкладання, і не спостерігалося негативного впливу на виживання крільчат [50]. Очікується, що білкові біоматеріали на основі шовку сприятимуть ущільненню та зміцненню тканини шийки матки і стануть можливою альтернативою серкляжу під час вагітності, але для остаточного оцінювання цієї методики необхідні подальші ґрунтовні дослідження.

### Питання та напрямки майбутніх досліджень

Хоча методики накладання серкляжу продемонстрували багато позитивних клінічних результатів, запобігаючи передчасним пологам і збільшуючи кількість живонароджених, цей підхід залишається суперечливим через відсутність великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень. У короткостроковій перспективі деякі проблемні питання залишаються дискусійними. Отже, клініцисти повинні комунікувати з жінками репродуктивного віку та їхніми родичами щодо наявних результатів досліджень щодо ІЦН та інформувати їх про інноваційні методики, які покращують показники виживання вагітності.

При одноплідній вагітності переваги застосування серкляжу за наявності показань за даними анамнезу не завжди абсолютні. Деякі рандомізовані контрольовані дослідження не фіксували жодних переваг [51], тоді як інші демонструють зниження частоти передчасних пологів у терміні до 33 тиж вагітності [52]. Рекомендації ACOG констатують, що у більшості жінок не потрібно виконувати серкляж, поки довжина шийки матки не стане менше 25 мм у терміні 16–24 тиж [11]. Рекомендації SOGC також стверджують, що серкляж із втратою вагітності у II триместрі або передчасними пологами в анамнезі може збільшити ризик передчасних пологів, а також рівень перинатальної і неонатальної захворюваності та смертності [8]. Крім того, RCOG рекомендує даний метод лише для жінок з трьома або більше спонтанними передчасними пологами та/або втратою вагітності у II триместрі за наявних показань в анамнезі для доведеної ефективності.

Деякі дослідження демонструють, що у жінок зі спонтанними передчасними пологами в анамнезі серкляж за показаннями УЗД може значно запобігти передчасним пологам та зменшити перинатальну смертність та захворюваність [53, 54]. Однак у мета-аналізі 2011 р. порівнювали відмінності у частоті передчасних пологів між проведенням серкляжу за даними анамнезу та за показаннями при УЗД у жінок з високим ризиком передчасних пологів. Достовірних відмінностей у частоті передчасних пологів і наслідках для матері та новонародженого виявлено не було [55].

Крім того, дослідження засвідчили, що серкляж за даними фізикального обстеження подовжує вагітність і збільшує виживання новонароджених [56]. Однак дані, що підтверджують це, обмежені, тому слід повністю пояснити ризики як вагітним, так і їхнім родинам. RCOG рекомендує виконувати серкляж за показанням жінкам у терміні від 16 до 27 тиж з розкриттям шийки матки, оголенням плодкових оболонок та за їхньої цілісності [28]. У той самий час SOGC вважає, що серкляж за даними бімануального обстеження слід розглядати для жінок з розкриттям шийки матки < 4 см без переймів у терміні до 24 тиж вагітності [8].

Під час багатоплідної вагітності серкляж не має жодних переваг і може підвищити ризик передчасних пологів у жінок з довжиною шийки матки < 25 мм. Тим не менш, серкляж може бути корисним, якщо довжина шийки матки < 15 мм [8].



## Відомості про авторів

**Голяновський Олег Володимирович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Морозова Ольга Віталіївна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: morozova.kafedra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

**Супрунюк Катерина Вікторівна** – аспірантка, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: katernyukaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

**Фролов Сергій Володимирович** – аспірант, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

## Information about the authors

**Golyanovskiy Oleg V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Morozova Olga V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: morozova.kafedra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

**Supruniuk Kateryna V.** – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katernyukaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

**Frolov Serhii V.** – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

## ПОСИЛАННЯ

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Möller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.
- House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clin Anat*. 2013;26:97-104. doi: 10.1002/ca.22183.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72. doi: 10.1056/NEJM199602293340904.
- Matijala MJ, Hoffman A, van der Spuy ZM. Medical conditions associated with recurrent miscarriage-is BMI the tip of the iceberg? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:91-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.003.
- Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(22):2670-5. doi: 10.4103/0366-6999.193451.
- Yu H, Fang H, Hailan Y. Clinical data analysis of 111 patients with modified McDonald's cervical cerclage [In Chinese with English Abstract]. *J Practical Med*. 2019;35:252-6.
- Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(2):233-47. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009.
- Goldberg A, Srinivas S, Elovitz M. Second trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.162.
- Suhag A, Berghella V. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57:557-67.
- American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Practice bulletin No.142: cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):372-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
- House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2009;33(5):300-7. doi: 10.1053/j.semper.2009.06.002.
- Warren IE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):372.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.022.
- Warren IE, Silver RM, Dalton J, Nelson LT, Branch DW, Porter TF. Collagen I $\alpha$ 1 and transforming growth factor- $\beta$  polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):619-24. doi: 10.1097/01.AOG.000.0277261.92756.1a.
- Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF, 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*. 2009;30(3):207-15. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.007.
- Harville EW, Miller KS, Knoepf LR. Racial and social predictors of longitudinal cervical measures: the Cervical Ultrasound Study. *J Perinatol*. 2017;37(4):335-9. doi: 10.1038/jp.2016.240.
- Monsanto SP, Daher S, Ono E, Pendelowski KPT, Traina E, Mattar R, et al. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(4):455 el-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.024.
- Gu X, Wang D, Tao L, Jin H, Zhao Y, Wang Y. Serum relaxin in cervical incompetence patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(35):2817-20.
- Sperling ID, Gonzalez IM. Cerclage use: a review of 3 national guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(4):235-41. doi: 10.1097/OGX.0000000000000422.
- Aspden RM. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function. *Coll Relat Res*. 1988;8(2):103-12. doi: 10.1016/s0174-173x(88)80022-0.
- Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):106-12. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
- Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction* 2012;143(4):429-38. doi: 10.1530/REP-11-0466.
- Miller R, Smiley R, Thom EA, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, et al. The association of beta-2 adrenoceptor genotype with short-cervix mediated preterm birth: a case-control study. *BjOG*. 2015;122(10):1387-94. doi: 10.1111/1471-0528.13243.
- Nold C, Anton L, Brown A, Elovitz M. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):208 el-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.036.
- Owen J, Mancuso M. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:25-33.

26. Berghella V. Cervical insufficiency [Internet]. Official reprint from UpToDate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-insufficiency/print>.
27. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of cervical insufficiency: diagnosis, etiologies, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):237-40. doi: 10.1097/GRF.000000000000184.
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Preterm labour and birth. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. (NICE Guideline, No. 25). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571/>.
29. Stetson B, Hibbard JU, Wilkins I, Leftwich H. Outcomes with cerclage alone compared with cerclage plus 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):983-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000001681.
30. Moawad GN, Tyan P, Bracke T, Abi Khalil ED, Vargas V, Gimovsky A, et al. Systematic review of transabdominal cerclage placed via laparoscopy for the prevention of preterm birth. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):277-86. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.021.
31. Gonzales SK, Adair CD, Torres C, Rodriguez ED, Mohling S, Elkattah R, et al. Robotic-assisted laparoscopic abdominal cerclage placement during pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(8):32-5.
32. Wood SL, Owen J. Cerclage: shirodkar, McDonald, and modifications. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):302-10. doi: 10.1097/GRF.000000000000190.
33. Ades A, Dobromilsky KC, Cheung KT, Umstad MP. Transabdominal cervical cerclage: laparoscopy versus laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):968-73. doi: 10.1016/j.jmig.2015.04.019.
34. Burger NB, Brolmann HA, Einarsson JI, Langebrenke A, Huirne JA. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):696-704. doi: 10.1016/j.jmig.2011.07.009.
35. Smith RB, Brink J, Hu C, Gerkin R, Perlow JH, Mourad J. Robotic transabdominal cerclage vs laparotomy: a comparison of obstetric and surgical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1095-102. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.014.
36. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:42e1-e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
37. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
38. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):15-26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004.
39. Wood SL, Williams BN, Szychowski JM, Owen J. The effect of intramuscular 17alpha-hydroxyprogesterone in women screened for shortened cervical length. *Am J Perinatol.* 2020;37(7):659-65. doi: 10.1055/s-0039-3400448.
40. Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):351 e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.
41. Samson FD, Merriman AL, Tate DL, Apostolakis-Kyrus K, Gomez LM. Adjuvant administration of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in women with three or more second trimester pregnancy losses undergoing cervical cerclage is no more effective than cerclage alone. *J Perinat Med.* 2018;46(2):155-61. doi: 10.1515/jpm-2017-0074.
42. Barsky M, Kelley R, Bhora FY, Hardart A. Customized pessary fabrication using three-dimensional printing technology. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):493-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000002461.
43. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374:1044-52. doi: 10.1056/NEJMoa1511014.
44. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):283-8. doi: 10.1055/s-0032-1322550.
45. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martinez-Payo C, Ruiz-Antoran B, Adiego-Burgos B, Campillos-Maza JM, et al. Cervical pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):907-15. doi: 10.1097/AOG.0000000000002884.
46. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.
47. Goya M, De la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo C, Munoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
48. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
49. Heard AJ, Socrate S, Burke KA, Norwitz ER, Kaplan DL, House MD. Silk-based injectable biomaterial as an alternative to cervical cerclage: an in vitro study. *Reprod Sci.* 2013;20(8):929-36. doi: 10.1177/1933719112468952.
50. Zhang Y, Raia N, Peterson A, Kaplan DL, House M. Injectable silk-based hydrogel as an alternative to cervical cerclage: a rabbit study. *Tissue Eng Part A.* 2020;26(7-8):379-86. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0210.
51. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-53. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16351-4.
52. Berghella V. Cerclage use should be more evidence-based. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):240-2. doi: 10.1097/AOG.0000000000000980.
53. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-71. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847.
54. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375 e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.015.
55. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):148-55. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd5b0.
56. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):125-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000000850.

Стаття надійшла до редакції 23.02.2022. – Дата першого рішення 02.03.2022. – Стаття подана до друку 11.04.2022