

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

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

БІЛА ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.39-06-092-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**НОВІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ
– ВІД ПРОГНОЗУВАННЯ ДО РЕАБІЛІТАЦІЇ**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.В.Біла

Науковий консультант: Говсеєв Дмитро Олександрович, д. мед.н., професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Біла В.В. Нові аспекти патогенезу дуже ранніх передчасних пологів – від прогнозування до реабілітації. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ, 2025

Дисертаційне дослідження присвячено вирішенню актуального питання сучасних акушерства та гінекології та неонатології – удосконалення прогнозування та ведення дуже ранніх передчасних пологів з різними механізмами початку їх, надання допомоги екстремально недоношеним новонародженим та реабілітації їх матерів.

Передчасні пологи (ПП) - пологи до 37 гестаційних тижнів, що в популяції відбуваються в частоті від 5 до 8% від всіх пологів. Особливу частину ПП складають дуже ранні ПП - розродження в гестаційні терміни 22-28 тижнів. Ця проблема включає не лише аспект екстремальної недоношеності та незрілості, але і недосконалість виявлення чинників ризику, а також питання віабельності, коли надання спроби виходжування екстремально недоношеного новонародженого призводять до його глибокої інвалідності у разі виживання.

Значна частина ПП є наслідком істміко-цервікальної недостатності (ІЦН). Попри досконало розроблені алгоритми діагностики та лікування безсимптомного вкорочення шийки матки в другому триместрі, не менше 10% всіх ПП передують ІЦН.

Новим поняттям в структурі патогенезу ПП та неонатальних ускладнень, пов'язаних з недоношеністю, є синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ). Під ним розуміють плодову імунну відповідь на інфекцію або травму шляхом викиду цитокінів та хемокінів, що призводить до розвитку поліорганної дисфункції. СФЗВ є причиною як функціональних розладів раннього неонатального періоду, збільшуючи ризик дихальних розладів, геморагічного синдрому, сприяє розвитку як раннього, так і пізнього неонатального сепсису.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є причиною кожних третіх ПП. Визнаним фактором ризику ПРПО є інтраамніотична інфекція, що підтверджено

мікробіологічними дослідженнями матеріалу, отриманого шляхом амніоцентезу. Розродження в однаковому терміні, але на тлі хоріоамніоніту чи без нього супроводжується різним ризиком церебрального параліча, некротичного ентероколіту та передчасного закриття артеріальної протоки.

Стійке місце серед організаційних заходів допомоги екстремально недоношеним новонародженим займає інтранатальна магnezіальна терапія (ІМТ) – рекомендований більшістю рекомендацій метод нейропротекції при дуже ранніх ПП. Незалежно від причин та механізмів ПП в гестаційні терміни менше 32-34 тижнів, призначення ІМТ дозволяє зменшити ризик церебрального параліча та смерті від нього у недоношених малюків віком 2 роки та старше.

Віабельний термін - це гестаційний термін, при народженні в якому за умови надання повного обсягу реанімаційних заходів виживає більше 50% новонароджених. На цей термін впливає як власне гестаційна зрілість, так і можливості та досвід закладу у виходжуванні екстремально недоношених новонароджених. Рішення про тактику ведення пологів в такому періоді передбачає визначення доцільності реанімаційних заходів новонародженого в умовах пологової зали, а доцільність залежить від етичної припустимості та потенційної ефективності заходів. Рішення про реанімацію чи відмову від неї батьки, попередньо отримавши повну інформацію про наслідки екстремальної недоношеності.

Харчування екстремально недоношених новонароджених є однією з складових їх виходжування. Для недоношеного критичного значення набувають фактори грудного молока, які сприяють формуванню толерантності до ентерального харчування та проявляють протипатогенну активність.

Мета дослідження - зниження смертності та захворюваності новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів шляхом удосконалення перинатальної допомоги за рахунок поглиблення знань про патофізіологічні особливості перебігу пологів та неонатального періоду.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено протягом 2019 – 2024 років у умовах КНП «Перинатальний центр м.Києва» (ПЦ), що є клінічною базою кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О.Богомольця в кілька етапів.

На I етапі обстежено 405 вагітних, госпіталізованих до ПЦ з ознаками ПП. Пацієнок було розподілено на 4 групи залежно від гестаційного терміну та стану плодового міхура на момент початку пологової діяльності. Групи I та II – вагітні, пологова діяльність у яких розпочалась в гестаційному терміні 24 тижні – 27 тижнів 6 днів, група I – 101 вагітна з ПРПО в такому гестаційному терміні, II група – 102 вагітних з початком пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. III та IV групи - роділлі з терміном передчасних пологів 28 тижнів – 33 тижні 6 днів. III групу утворили 100 вагітних з ПРПО в даному гестаційному терміні, IV – 102 вагітні з початком пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. Групу контролю (ГК) на цьому етапі утворили 60 вагітних з фізіологічним перебігом гестації, що перебували на обліку в жіночій консультації ПЦ в терміні 35-36 тижнів. У всіх вагітних проаналізовано особливості соматичного та репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, а також вміст прозапальних інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ -6, ІЛ-8, секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), лактоферину, а також протизапального ІЛ -10 в цервікальному слизі, амніотичній рідині та сироватці. У новонароджених від цих матерів проаналізовано частоту СФЗВ, а також залежну від нього частоту ускладнень неонатального періоду, а в послідах вивчено поширеність запальної реакції та явища епітеаліально-мезенхіамальної трансформації (ЕМТ).

На II етапі проаналізовано перебіг вагітності та пологів у 81 вагітної, у яких було діагностовано ІЦН вперше в терміні 22-24 тижнів. 47 вагітним з ІЦН в 22-24 тижні в умовах Перинатального центру м.Києва було накладено церкляж (група А), 34 –в умовах жіночих консультацій м.Києва встановлено акушерський песарій (група В). Було проведено порівняння часу, що минув від корекції ІЦН, до розродження, а також гестаційного терміну розродження, частоти ускладнень пологів (ПРПО, гіпертермія в пологах, домішки меконію в амніотичній рідині або зміни серцевого ритму) та післяпологового періоду (затримка частин плаценти, субінволюція матки). У 81 новонародженого від матерів груп А та В було проаналізовано частоту лабораторних проявів запальної реакції – пуповинного вмісту ІЛ-6 понад 11 пг/мл, інших запальних маркерів, а також частоту неонатальних ускладнень залежно від наявності СФЗВ.

На III етапі дослідження було порівняно на клінічному та лабораторному рівнях ефективність 2 методів вибору часу розродження у жінок з ПРПО в екстремально недоношені терміни у 69 пацієток з ПРПО в терміни 25-27 тижнів вагітності. 34 пацієнтки групи D отримували допомогу згідно клінічного протоколу, де означено доцільність очікувальної тактики до появи клінічних та лабораторних ознак запального процесу. У 35 вагітних групи E при госпіталізації та щотижня визначали вміст глюкози в амніотичній рідині. Концентрація глюкози в навколоплодових водах менше 0,5 мкмоль/л незалежно від наявності інших критеріїв хоріоамніоніту була показаннями до розродження.

На IV етапі було проаналізовано особливості ведення пологів у перивіабельному періоді, для очислено значення віабельного терміну в Перинатального центрі та його динаміку протягом 10 років існування. Шляхом статистичного аналізу перебігу неонатального періоду у новонароджених в 2018-2019 та в 2020-2021 роках підсумовано ефективність впровадження вигодовування доноським грудним молоком (ДГМ).

На V етапі проведено ретроспективне дослідження показників діяльності ПЦ протягом 2012- 2021 років. Для аналізу взято поквартальні неонатальні показники – ранню неонатальну смертність, перивентрикулярні крововиливи (ПВК), некротичний ентероколіт (НЕК), бронхо-легеневу дисплазію (БЛД), а також необхідність інвазивної та неінвазивної вентиляції у новонароджених гестаційним терміном 22 -34 тижнів за 2012-2022 рік. Методом лінійної регресії вивчено динаміку цих показників, а також вплив на цю динаміку двох впроваджених технологій – ІМТ 2014 року та методики стабілізації новонародженого на пуповині, що пульсує, в 2016 році.

Результати та їх обговорення.

Пацієнткам з дуже ранніми передчасними пологами властивим є більш молодий вік (85,1% роділь з ПРПО до 28 тижнів та 85,3% роділь з пологами на тлі інтактних мембран є молодшими 35 років, з пологами в 28-34 тижнів 0 56% та 52,5% відповідно), частоти запальних захворювань зовнішніх статевих органів, обтяженого репродуктивного анамнезу, факторів ризику передчасних пологів при даній вагітності, що значно зменшує можливість прогнозування. Факторами ризику дуже

ранніх ПП є ендоскопічні втручання в порожнину матки (16,8% та 19,6% проти 5,0% та 7,8% при ранніх ПП), рецидивуючий бактеріальний вагіноз (46,5% та 36,3% проти 7,0% та 6,9%) та ранні цервікальні ураження (23,7% та 26,4% проти 10,0% та 8,8%). Дуже раннім ПП не є властивими ускладнення попередньої вагітності, пов'язані з неповноцінною плацентацією (пreekлампсії - 7,3% та 5,0% проти 28,9% та 36,1%, дистресу плода – 7,3% та 7,5% проти 21,2% та 18,1% відповідно).

ІЦН відіграє важливу роль в розродженні в екстремально недоношені терміни, вона передує 32,7% пологам на тлі ПРПО та 27,5% на тлі інтактних мембран (в групах пологів в 28-34 тижнів в 44,0% та 44,1). Особливістю ІЦН при дуже ранніх ПП є її діагностика пізніше термінів скринінгового обстеження (в 27,5% та 22,7% відповідно), в той час як більшість випадків ІЦН при ранніх ПП було виявлено до 22 тижнів вагітності.

Дуже раннім ПП є властивими нормальні концентрації прозапальних цитокінів в сироватці, але підвищений вміст прозапального ІЛ – 1 β в амніотичній рідині (718,5 пг\мл та 697,3 пг\мл проти 137,5 пг\мл та 99,7 пг\мл у роділь з ранніми ПП), ІЛ-6 (2137,6 пг\мл та 1886,6 пг\мл проти 162,4 пг\мл та 159,6 пг\мл). Вагітні з дуже ранніми ПП на тлі інтактних мембран мають більшу цервікальну концентрацію ІЛ -6 (1193 пг\мл), ніж роділлі з ПП між 28 та 34 тижнями (128,4 пг\мл), але менший вміст ІЛ-8 (23,4 пг\мл проти 4384,2 пг\мл). СІЛП в цервікальному слизі роділь з дуже ранніми ПП має меншу коцентрацію (1,5 μ г\мл), ніж при ранніх ПП (3,4 μ г\мл).

Особливості неонатального розвитку новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів визначаються не лише недоношеністю, але і синдромом фетальної запальної відповіді, який виявлено у 77,3% новонароджених від породіль з ПРПО та у 78,4% - від роділь з початком пологової діяльності на тлі інтактних мембран.

У екстремально недоношених новонароджених відсутня кореляція між часом, що минув від розриву амніотичних мембран та синдромом фетальної запальної відповіді (коефіцієнт кореляції 0,135), в той час як недоношених від ранніх ПП тривалість цього періоду збільшує ризик фетального запалення (коефіцієнт кореляції 0,871). Виявлено чітку кореляцію між лабораторними проявами амніотичною

концентрацією секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази та лабораторною ознакою синдрому фетальної запальної відповіді, що може бути рекомендованим для прогнозування цього стану у вагітних з ПРПО. Синдром фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених не впливає на необхідність інвазивної вентиляції та введення сурфактанту при наданні першої допомоги при народженні, а також на частоту клінічних проявів внутрішньотрубного інфікування (пневмонії та шкірних проявів). Водночас наявність системної запальної реакції у екстремально недоношених новонароджених є асоційованою з більшою тривалістю інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також з більш тривалою необхідністю збагачення киснем повітря, що вдихається. СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених збільшує частоту та тяжкість ПВК, НЕК та БЛД.

Плацентам від дуже ранніх ПП властивою є більша поширеність легких форм везиліту (64,4% та 61,8% проти 44,% та 33,% в групах ранніх ПП) що підтверджує виявлене на клінічному та лабораторному рівнях хоріальне походження запальної реакції при спонтанному розродженні в ці терміни. Інфільтрацію макрофагами плодового походження в плацентах від дуже ранніх ПП виявлено в 77,2% та 81,4% на відміну від 22% та 20,6% плацент від ранніх ПП. Експресію маркера запальної проліферації Кі 67 виявлено в двох третинах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім ПП властива переважна локалізація маркера в дистальних ворсинах (44,6% та 51,0% проти 10,0% та 11,8% при ранніх ПП), що свідчить про плодове походження запальної реакції. Базальні ворсини експресують Кі-67 в 74% та 79,4% при ранніх ПП і лише в 37,6% та 22,5% - в плацентах від дуже ранніх ПП. Зниження експресії цитокератину в амніотичних оболонках в групах з ПРПО в усі гестаційні терміни (0,171 ум.од та 0,179 ум.од), ніж плацентах від пологів на тлі інтактних мембран (0,234 ум.од та 0,324 ум.од) свідчить про роль ЕМТ в допологовому розриві плодових оболонок. Зниження експресії цитокератину в синцитіальній оболонці ворсин плацент від дуже ранніх ПП до 0,245 та 0,278 ум.од при порівнянні з 0,357 та 0,339 в плацентах від ранніх ПП свідчить про плодове джерело як ЕМТ, так і запальної реакції, що її спричинило. Про це свідчить і більша

експресія мезенхемального маркеру ЕМТ в дистальних ворсинах хоріону від дуже ранніх ПП (0,324 та 0,356), ніж в плацентах від ранніх ПП (0,178 та 0,165).

ІЦН, вперше виявлена в 22-24 тижні, характеризується необтяженим репродуктивним та гінекологічним анамнезом, виключення складає лише частота бактеріального вагінозу – 48,9% та 55,9%, у здорових вагітних - 16,7%. Застосуванню акушерського песарію для корекції ІЦН, виявленої в 22- 24 тижнів при порівнянні з церкляжем, властивими є зростання частоти бактеріального вагінозу в динаміці вагітності (від 21,2% через 2 тижні до 41,7% через 6 тижнів після корекції, в групі церкляжу – 14,9% та 17,5% відповідно), збільшення цервікальної концентрації ІЛ-8 (від 42,3 пг/мл до 187,6 пг/мл, в групі церкляжу – від 28,4 пг/мл до 32,5 пг/мл) та зменшення - СІЛП (від 1,0µg/ml до 0,60 µg/ml, в групі церкляжу зареєстровано його збільшення від 1,9µg/ml до 4,3µg/ml). Корекція ІЦН акушерським песарієм частіше супроводжується розродженням протягом 6 тижнів – 29,4%, ніж накладання циркулярного шва на шийку матки (14,7%), рідше – пролонгуванням вагітності до терміну своєчасних пологів –в 8,8% проти 36,2% за накладання церкляжу. Новонароджені від вагітних групи акушерського песарію частіше мають прояви запальної реакції (55,8%), ніж від вагітних групи церкляжу (14,9%), а також інфекційної реакції (64,7% та 27,7% відповідно).

Застосування удосконаленого алгоритму розродження вагітних з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності, заснованого на виявленні зниженої амніотичної концентрації глюкози, призвело до істотного вкорочення періоду пролонгування вагітності від розриву плодових оболонок – протягом 1-2 тижнів після розриву плодових оболонок народили 43,4% вагітних, в групі традиційного спостереження - лише 8,8%, а 58,8% з них – через 3 тижні та пізніше після розриву оболонок. Така динаміка супроводжувалась зменшенням гестаційного терміну розродження - 31,4% жінок народили в 27 тижнів та 34,3% - в 28, в групі традиційного спостереження – 29,4% жінок народили а також до зменшення гестаційного терміну розродження. Крім того, на тлі удосконаленого алгоритму ведення зростає частота як ятрогенного розродження (від 41,2% до 57,1%), так і кесарського розтину – від 17,6% до 31,4%. Натомість доклінічне виявлення хоріоамніоніту дозволяє істотно зменшити

частоту гіпертермії до початку пологів (від 20,6% до 8,6%), в пологах (від 23,5% до 5,7%) та в післяпологовому періоді (від 29,4% до 2,8%). Удосконалена тактика ведення пацієток з ПРПО в екстремально недоношені терміни дозволяє зменшити частоту не лише ускладнень недоношеності, пов'язаних з інфікуванням - вроджена пневмонія (від 52,9% до 27,9%), шкірні прояви інфекційного процесу (від 44,1% до 20,0%), виражений лейкоцитоз (від 58,9% до 37,1%), але і інших захворювань неонатального періоду – НЕК (від 29,4% до 2,8%), БЛД (від 52,9% до 34,3%) та ПВК (від 58,9% до 28,6%). Також вибір часу розродження на підставі визначення зниженої амніотичної концентрації дозволив зменшити тривалість інвазивної (від 6,1 до 3,4 днів) та неінвазивної вентиляції (від 21,8 до 18,0 днів), а також додаткової подачі кисню при неінвазивній вентиляції (від 7,9 до 3,4 днів).

Впровадження донорського грудного молока для ранньої ініціації ентерального годування екстремально недоношених новонароджених дозволило знизити частоту некротичного ентероколіту у екстремально недоношених новонароджених від 36,3% (в 2018-2019 роки) до 19,2%(2020-2023 роки), хірургічних форм некротичного ентероколіту від 9,6% до 3,4%, тривалість інвазивної вентиляції у новонароджених вагою понад 1000 г від 12,5 до 6,9 днів, а також неінвазивної вентиляції в ваговій категорії 700-999 г від 19,7 до 7,9 днів, в ваговій категорії понад 1000 г – від 12,4 до 6,2 днів, частоти БЛД легкого ступеню від 16,6% до 8,5%, середнього та важкого ступеню – від 8,3% до 4,3%.

Віабельний гестаційний період в ПЦ складає 25 тижнів, частота тяжких розладів здоров'я у недоношених, народжених до настання цього терміну коливається в межах 100% в терміні 22 тижні до 50% в терміні 25 тижнів. Впровадження Політики менеджменту екстремально недоношених новонароджених продемонструвало, що 63,3% вагітних з невідвортними пологами в перивіабельний період віддавали перевагу відмові від реанімаційних заходів новонародженому. Серед вагітних з ПРПО відмову обирали 65,5%, а роділлі з пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран – лише 34,5%. Інформована відмова від проведення реанімаційних заходів недоношеному з перивіабельним гестаційним терміном дозволяє знизити ризик післяпологової депресії від 41,2% до 13,8%.

В динаміці існування ПЦ шляхом впровадження технологій - ІМТ та стабілізації недоношеного на пуповині, що пульсує, досягнуто зниження показника ранньої неонатальної смертності при передчасних пологах від 12,7% в часовому періоді 2012-2013 роки до 1,7% в 2016-2022 ($p < 0,001$), частоти ПБК від 12,0% до 2,0% ($p < 0,001$), ПВЛ - від 3,6% до 0,1% ($p < 0,001$), БЛД – від 3,6% ($p < 0,001$), НЕК - від 9,3% до 2% ($p < 0,001$), необхідності інвазивної вентиляції від 17,3% до 6,5% ($p < 0,001$).

Ключові слова: передчасні пологи, дуже ранні передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, істміко-цервікальна недостатність, екстремально нелоншений новонароджений, інтерлейкіни, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, лактоферин, синдром фетальної запальної відповіді, інвазивна та неінвазивна вентиляція, епітеліально-мезенхімальна трансформація, віабельний термін гестації, донорське грудне молоко.

ABSTRACT

Bila V.V. New aspects of very early preterm birth pathogenesis - from prediction to rehabilitation. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences by speciality 14.01.01 – obstetrics and gynecology. - Bohomolets National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2025.

The thesis are devoted to the solution of the current issue of modern obstetrics, gynecology and neonatology - improvement of forecasting and management of very early premature births with various mechanisms of their initiation, assistance to extremely premature newborns and rehabilitation of their mothers.

Preterm delivery (PD) - birth before 37 gestational weeks, which occurs in the population at a frequency of 5 to 8% of all births. A special part of PD is presented by very early PD - delivery in the gestational period of 22-28 weeks. This problem includes not only the aspect of extreme prematurity and immaturity, but also the imperfect identification of risk factors, as well as the issue of viability, when allowing an attempt to wean an extremely premature newborn leads to its profound disability if it survives.

A significant part of PD is a consequence of isthmic-cervical insufficiency (ICI). Despite perfectly developed algorithms for the diagnosis and treatment of asymptomatic cervical shortening in the second trimester, at least 10% of all PD are result of ICI.

A new concept in the structure of the pathogenesis of PD and neonatal complications associated with prematurity is the fetal inflammatory response syndrome (FIRS). It is understood as a fetal immune response to infection or injury through the release of cytokines and chemokines, which leads to the development of multiple organ dysfunction. FIRS is the cause of functional disorders of the early neonatal period, increasing the risk of respiratory disorders, hemorrhagic syndrome, contributes to the development of both early and late neonatal sepsis.

Premature rupture of membranes (PROM) is the cause of every third PD. A recognized risk factor for PROM is intra-amniotic infection, which is confirmed by microbiological studies of the material obtained by amniocentesis. Delivery at the same term, but with or without chorioamnionitis, is accompanied by a different risk of cerebral palsy, necrotizing enterocolitis, and premature closure of the ductus arteriosus.

Intranatal magnesium therapy (IMT) has a permanent place among the organizational measures to help extremely premature newborns - the method of neuroprotection recommended by the majority of guidelines for very early PD. Regardless of the causes and mechanisms of PD in gestational periods of less than 32-34 weeks, the appointment of IMT allows to reduce the risk of cerebral palsy and death from it in premature babies aged 2 years and older.

Viable term is a gestational term in which more than 50% of newborns survive at birth, provided full resuscitation measures are provided. This term is influenced by gestational maturity itself, as well as the institution's capabilities and experience in caring for extremely premature newborns. The decision on the tactics of childbirth in such a period involves determining the expediency of resuscitation measures for the newborn in the delivery room, and the expediency depends on the ethical acceptability and potential effectiveness of the measures. The decision to resuscitate or refuse it is made by the parents, having previously received full information about the consequences of extreme prematurity.

Nutrition of extremely premature newborns is one of the components of their growth. Breast milk factors that contribute to the formation of tolerance to enteral nutrition and exhibit anti-infective activity are of critical importance for a premature infant.

The purpose of the study is to reduce the mortality and morbidity of newborns from very early premature births by improving perinatal care by deepening knowledge about the pathophysiological features of childbirth and the neonatal period.

Research material and methods. The study was conducted during 2019-2024 in the conditions of the Perinatal Center of Kyiv (PC), which is the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University in several stages.

At the I stage, 405 pregnant women hospitalized with signs of PD were examined. The patients were divided into 4 groups depending on the gestational age and the state of the fetal bladder at the time of labor. Groups I and II - pregnant women whose labor began in the gestational period of 24 weeks - 27 weeks 6 days, group I - 101 pregnant women with PROM in this gestational period, group II - 102 pregnant women with the beginning of labor activity by intact membranes. III and IV groups - women in labor with a term of premature birth of 28 weeks - 33 weeks 6 days. The III group was formed by 100 pregnant women with PROM at this gestational age, the IV group by 102 pregnant women with the onset of labor by intact membranes. The control group (CG) at this stage was formed by 60 pregnant women with a physiological course of gestation, who were registered in the women's consultation center at the period of 35-36 weeks. In all pregnant women, the peculiarities of the somatic and reproductive anamnesis, the course of pregnancy, as well as the content of pro-inflammatory interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, secretory leukocyte proteinase inhibitor (SILP), lactoferrin, as well as anti-inflammatory IL-10 in the cervical mucus were analyzed. mucus, amniotic fluid and serum. In the newborns from these mothers, the frequency of FIRS was analyzed, as well as the frequency of complications of the neonatal period depending on it, and the prevalence of the inflammatory reaction and the phenomenon of epithelial-mesenchymal transformation (EMT) was studied in the placentas.

At the II stage, the course of pregnancy and childbirth was analyzed in 81 pregnant women who were diagnosed with ICI for the first time in the period of 22-24 weeks. 47

pregnant women with ICI at 22-24 weeks in PC were treated by a cerclage (group A), 34 – ambulatory an obstetric pessary was installed (group B). A comparison was made of the time elapsed from the correction of the ICI to the birth, as well as the gestational age of the birth. In addition, the frequency of childbirth complications (hyperthermia, meconium impurities in the amniotic fluid or heart rhythm changes) and the postpartum period (detention of parts of the placenta, subinvolution of the uterus) were analyzed. In 81 newborns from mothers of groups A and B, the frequency of laboratory manifestations of the inflammatory reaction was analyzed - umbilical cord IL-6 content over 11 pg/ml, other inflammatory markers, as well as the frequency of neonatal complications depending on the presence of FIRS.

At the III stage of the study, the effectiveness of 2 methods of choosing the time of delivery in women with PROM in extremely premature terms was compared at the clinical and laboratory levels in 69 patients with PROM in terms of 25-27 weeks of pregnancy. 34 patients of group D received help according to the clinical protocol, which indicated the expediency of wait-and-see tactics before the appearance of clinical and laboratory signs of the inflammatory process. In 35 pregnant women of group E, the content of glucose in the amniotic fluid was determined during hospitalization and every week. The concentration of glucose in the amniotic fluid is less than 0.5 $\mu\text{mol/l}$, regardless of the presence of other criteria for chorioamnionitis, was an indication for delivery.

On the IV stage the peculiarities of childbirth in the periviable period were also analyzed, the value of the viable term in the PC and its dynamics during the 10 years of existence were calculated. By means of a statistical analysis of the course of the neonatal period in newborns in 2018-2019 and in 2020-2021, the effectiveness of the introduction of preterm breast milk feeding was summarized.

At the V stage, a retrospective study of the main indicators of the PC during 2012-was performed. Quarterly neonatal indicators were taken for analysis - early neonatal mortality, periventricular hemorrhage (PVH), necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BLD), as well as the need for invasive and non-invasive ventilation in newborns with a gestational age of 22-34 weeks for 2012-2022 year. Using the method of linear regression, the dynamics of these indicators were studied, as well as the influence on these

dynamics of two of advanced technologies - IMT in 2014 and methods of stabilizing a newborn on a pulsating umbilical cord in 2016.

Results and their discussion. Younger age is characteristic of patients with very early preterm births (85.1% of women in labor with preterm delivery up to 28 weeks and 85.3% of women in labor with births on the background of intact membranes are younger than 35 years old, with births at 28-34 weeks 0 56% and 52.5%, respectively), the frequency of inflammatory diseases of the external genital organs, burdened reproductive history, risk factors for premature birth in this pregnancy, which significantly reduces the possibility of prediction. Risk factors for very early PD are endoscopic interventions in the uterine cavity (16.8% and 19.6% versus 5.0% and 7.8% for early PD), recurrent bacterial vaginosis (46.5% and 36.3% versus 7.0% and 6.9%) and early cervical lesions (23.7% and 26.4% vs. 10.0% and 8.8%). Very early PD is not characterized by complications of a previous pregnancy associated with an defects of placentation (preeclampsia - 7.3% and 5.0% versus 28.9% and 36.1%, fetal distress - 7.3% and 7.5% versus 21.2% and 18.1%).

ICI plays an important role in extremely premature births, it precedes 32.7% of births by PROM and 27.5% by intact membranes (44.0% and 44.1% in the groups of births at 28-34 weeks). A feature of ICI in very early PD is its diagnosis later than the screening examination (in 27.5% and 22.7%, respectively), while most cases of ICI in early PD were detected before 22 weeks of pregnancy.

Very early PD are characterized by normal concentrations of pro-inflammatory cytokines in the serum, but an increased content of pro-inflammatory IL-1 β in the amniotic fluid (718.5 pg/ml and 697.3 pg/ml vs. 137.5 pg/ml and 99.7 pg/ml in parturients with early PP), IL-6 (2137.6 pg/ml and 1886.6 pg/ml vs. 162.4 pg/ml and 159.6 pg/ml). Pregnant women with very early PD by intact membranes have a higher cervical IL-6 concentration (1193 pg/ml) than women with PP between 28 and 34 weeks (128.4 pg/ml), but lower IL-8 content (23, 4 pg/ml versus 4384.2 pg/ml). SILP in the cervical mucus of women in labor with very early PD has a lower concentration (1.5 μ g/ml) than with early PP (3.4 μ g/ml).

Features of the neonatal development of newborns from very early premature births are determined not only by prematurity, but also by the fetal inflammatory response

syndrome, which was found in 77.3% of newborns from women with preterm labor and in 78.4% - from women with the onset of labor against the background of intact membranes.

In extremely premature newborns, there is no correlation between the time elapsed since the rupture of the amniotic membranes and fetal inflammatory response syndrome (correlation coefficient 0.135), while in premature infants from early PD, the duration of this period increases the risk of fetal inflammation (correlation coefficient 0.871). A clear correlation was found between the laboratory manifestations of the amniotic concentration of SILP and the laboratory sign of the FIRS, which can be recommended for predicting this condition in pregnant women with PROM. FIRS in extremely premature newborns does not affect the need for invasive ventilation and administration of surfactant during first aid at birth, as well as the frequency of clinical manifestations of intratubal infection (pneumonia and skin manifestations). At the same time, the presence of a systemic inflammatory reaction in extremely premature newborns is associated with a longer duration of invasive and non-invasive ventilation, as well as with a longer need to enrich the inhaled air with oxygen. FIRS in extremely premature newborns increases the frequency and severity of PVH, NEC and BPD.

Placentas from very early PD are characterized by a higher prevalence of mild forms of vesillitis (64.4% and 61.8% vs. 44.% and 33.% in groups of early PD), which confirms the clinical and laboratory chorionic origin of the inflammatory reaction during spontaneous delivery in these terms. Infiltration by macrophages of fetal origin in placentas from very early PD was found in 77.2% and 81.4% in contrast to 22% and 20.6% of placentas from early PD. The expression of the marker of inflammatory proliferation Ki 67 was detected in two thirds of the studied placentas regardless of the term of delivery, but very early PD are characterized by the predominant localization of the marker in the distal villi (44.6% and 51.0% versus 10.0% and 11.8% in early PD), which indicates the fruit origin of the inflammatory reaction. Basal villi express Ki-67 in 74% and 79.4% in early PD and only in 37.6% and 22.5% - in placentas from very early PD. The decrease in the expression of cytokeratin in amniotic membranes in the groups with PROM in all gestational terms (0.171 mcd and 0.179 mcd) than in placentas from childbirth against the background of intact membranes (0.234 mcd and 0.324 mcd) indicates the role of EMT in prenatal rupture of the

fetal membranes. The decrease in the expression of cytokeratin in the syncytial membrane of villi of placentas from very early PD to 0.245 and 0.278 μm^2 when compared with 0.357 and 0.339 in placentas from early PD indicates a source of both EMT and the inflammatory reaction that caused it. This is evidenced by the higher expression of the mesenchymal marker EMT in the distal villi of the chorion from very early PD (0.324 and 0.356) than in placentas from early PD (0.178 and 0.165).

ICI, first detected at 22-24 weeks, is characterized by an unencumbered reproductive and gynecological history, the only exception is the frequency of bacterial vaginosis - 48.9% and 55.9%, in healthy pregnant women - 16.7%. The use of an obstetric pessary for the correction of ICI detected at 22-24 weeks when compared with cerclage is characterized by an increase in the frequency of bacterial vaginosis in the dynamics of pregnancy (from 21.2% after 2 weeks to 41.7% after 6 weeks after correction, in the cerclage group - 14.9% and 17.5%, respectively), an increase in the cervical concentration of IL-8 (from 42.3 pg/ml to 187.6 pg/ml, in the cerclage group - from 28.4 pg/ml to 32, 5 pg/ml) and decrease - SILP (from 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to 0.60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, in the cerclage group its increase from 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to 4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was registered. By correction of ICI with an obstetric pessary is more often accompanied by delivery within 6 weeks - 29.4%, than applying a circular suture on the cervix (14.7%), less often - by prolongation of pregnancy until the term of timely delivery - in 8.8% versus 36.2% for applying a cerclage. Newborns from pregnant in the obstetric pessary group more often have manifestations of an inflammatory reaction (55.8%) than from pregnant women in the cerclage group (14.9%), as well as infectious reactions (64.7% and 27.7%, respectively).

The use of an improved algorithm for the delivery of pregnant women with PROM in extremely premature pregnancy, based on the detection of a reduced amniotic glucose concentration, led to a significant shortening of the period of pregnancy prolongation due to rupture of the fetal membranes - 43.4% of pregnant women in the group gave birth within 1-2 weeks after the rupture of the fetal membranes traditional follow-up - only 8.8%, and 58.8% of them - 3 weeks or later after rupture of membranes. Such dynamics were accompanied by a decrease in the gestational age of delivery - 31.4% of women gave birth at 27 weeks and 34.3% - at 28, in the traditional observation group - 29.4% of women gave birth before the decrease in the gestational age of delivery. In addition, the frequency of both

iatrogenic delivery (from 41.2% to 57.1%) and cesarean section - from 17.6% to 31.4% - is increasing against the background of the improved management algorithm. On the other hand, preclinical detection of chorioamnionitis allows to significantly reduce the frequency of hyperthermia before childbirth (from 20.6% to 8.6%), during childbirth (from 23.5% to 5.7%) and in the postpartum period (from 29.4% to 2.8%). Improved tactics of management of patients with PROM in extremely premature terms allows to reduce the frequency of not only complications of prematurity associated with infection - congenital pneumonia (from 52.9% to 27.9%), skin manifestations of the infectious process (from 44.1% to 20.0%), pronounced leukocytosis (from 58.9% to 37.1%), but also other diseases of the neonatal period - NEC (from 29.4% to 2.8%), BPD (from 52.9% to 34.3%) and PVH (from 58.9% to 28.6%). Also, choosing the time of delivery based on the determination of the reduced amniotic concentration made it possible to reduce the duration of invasive (from 6.1 to 3.4 days) and non-invasive ventilation (from 21.8 to 18.0 days), as well as additional oxygen supply during non-invasive ventilation (from 7.9 to 3.4 days).

The introduction of donor breast milk for the early initiation of enteral feeding of extremely premature newborns made it possible to reduce the frequency of NEC in extremely premature newborns from 36.3% (in 2018-2019) to 19.2% (2020-2023), surgical forms of necrotizing enterocolitis from 9.6% to 3.4%, duration of invasive ventilation in newborns weighing more than 1000 g from 12.5 to 6.9 days, as well as non-invasive ventilation in the weight category of 700-999 g from 19.7 to 7.9 days, in the weight category over 1000 g - from 12.4 to 6.2 days. the frequency of BPD of mild degree is from 16.6% to 8.5%, of moderate and severe degree – from 8.3% to 4.3%.

The viable gestational period in the PC is 25 weeks, the frequency of severe health disorders in premature babies born before this term ranges from 100% at 22 weeks to 50% at 25 weeks. The implementation of the Management Policy for extremely premature newborns showed that 63.3% of pregnant women with unavoidable births in the periviable period preferred to refuse resuscitation measures to the newborn. Among pregnant women with PROM, 65.5% chose refusal, and only 34.5% of women in labor with intact membranes. An informed refusal to carry out resuscitation measures for a premature baby

with a periviable gestational period allows to reduce the risk of postpartum depression from 41.2% to 13.8%.

In the dynamics of the existence of the PC, through the introduction of technologies – IMT and stabilization of premature babies on the pulsating umbilical cord, a decrease in the rate of early neonatal mortality in premature births was achieved from 12.7% in the period of 2012-2013 to 1.7% in 2016-2022 ($p < 0.001$), the frequency of PVH - from 3.6% to 0.1% ($p < 0.001$), BLD - from 3.6% ($p < 0.001$), NEC - from 9.3% to 2% ($p < 0.001$), the need for invasive ventilation from 17.3% to 6.5% ($p < 0.001$).

Key words: preterm birth, very early preterm birth, premature rupture of membranes, isthmio-cervical insufficiency, extremely premature newborn, interleukins, secretory inhibitor of leukocyte proteinase, lactoferrin, fetal inflammatory response syndrome, invasive and non-invasive ventilation, epithelial-mesenchymal transformation, viable gestational age, donor breast milk.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Загородня О.С., Біла В.В., Леуш С.Ст. Інтранатальне застосування сульфату магнію— акушерський погляд на перинатальні наслідки. Перинатологія та педіатрія. 2015. №3: 18-22. doi 10.15574/PP.2015.63.18 (*Авторкою сформульовано дизайн дослідження, відібрано пацієнток, проведено статистичну оцінку результатів*).
2. Венцківська І.Б., Біла В.В., Вітовський Я.М., Леуш С.Ст., Маланчук О.Б., Загородня О.С. Перебіг пологів на тлі антифосфоліпідного синдрому. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. 5(3(17)). 81-85 <https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.3.17.2015.14> (*Дисертанткою виконано аналіз літературних даних, формулювання висновків*).
3. Венцківський Б.М., Біла В.В., Страшко І.В., Загородня О.С. Клінічна ефективність пентоксифіліну в лікуванні вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017.

№1(19):42-46. DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7356 (Авторкою проведено аналіз частоти та структури ускладнень ПРПО при недоношеній вагітності)

4. Біла В.В., Венцківська І.Б., Загородня О.С. Медико-соціальні результати впровадження стандартів ISO 9001 в умовах перинатального центру. Перинатологія та педіатрія. 2018. №3(75):61-65. doi 10.15574/PP.2018.75.61 (Дисертанткою виконано огляд літератури та формулювання висновків).

5. Загородня О. С., Біла В. В., Яроцька Ю. О., Ключанова О. І., Акімова О. В. Перинатальний центр м.Києва: Нехай вагітність стане материнством. Здоров'я жінки. 2020. №5-6 (151-152):48-53. doi 10.15574/HW.2020.151-152.48 (Авторка формулювала мету дослідження, дизайн та висновки, брала участь у реалізації проекту)

6. Загородня О.С., Біла В.В., Черняк І.М., Лазо І.І. Банк грудного молока в Україні – реалії та перспективи. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021. №3(48):16-20. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234220> (Авторкою виконано огляд літератури та аналіз отриманих результатів).

7. Біла В.В., Загородня О.С., Баришнікова В.В. Банк грудного молока Перинатального центру м.Києва: досвід роботи в 2022 році. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №2: 10-13 <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278153> (Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).

8. Загородня О.С., Біла В.В., Антонюк М.І., Тимощук К.В. Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023 №6 (69):57-62. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997> (Авторкою взято участь у розродженні частини пацієнток, виконано статистичну обробку результатів та формулювання висновків)

9. Біла В.В., Чернега В.О. Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського песарію та прогестеронової терапії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №7 (70): с 55-60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601> (Авторка проводила лікування частини пацієнток, аналізувала отримані результати).

10. Біла В.В. Динаміка неонатальних показників Перинатального центру м.Києва за 10 років діяльності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №8: 23-29. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297791>
11. Біла В.В., Яроцька Ю.О. Пологи в пограничний термін життєдіяльності: досвід Перинатального центру м.Києва. Український журнал Здоров'я жінки. 2023. №3 (166): 33-38. doi 10.15574/HW.2023.166.33 *(Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено обчислення та сформульовано висновки)*
12. Біла ВВ, Чернега ВО. Істміко-цервікальна недостатність після вчасних пологів – що пішло не так? Український журнал Здоров'я жінки 2023. 6(169): 13-19; doi: 10.15574/HW.2023.169.13. *(Авторкою написано оглядову частину, сформульовано висновки).*
13. Біла В.В. Синдром фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія, 2024,№2(72) – с 53 – 59. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.53-59>
14. Ткаліч В., Біла В., Загородня О. Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів у різні гестаційні терміни. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. №.5:90–94. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310399> *(Авторкою виконано підбір пацієнток, аналіз отриманих результатів).*
15. Біла В.В., Загородня О.С. Кореляція маркерів материнського та плодового запалення. Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 36-42; doi: 10.15574/HW.2024.172.36 *(Дисертантка проводила огляд літературних джерел та формулювання висновків).*
16. Біла В.В., Говсєєв Д.О., Тимощук К.В., Загородня О.С., Тишкевич В.М. Неонатальний період екстремально недоношених новонароджених на тлі передчасного розриву плодових оболонок – можливість акушерського впливу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1(53):5-10. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(53\).2024](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(53).2024) *(Авторка провела аналіз отриманих результатів, їх статистичну оцінку, формулювання висновків).*
17. Біла В.В., Чернега В.О. Тип шовного матеріалу при цервікальному церкляжі – загублена частина пазлу в лікуванні істміко-цервікальної недостатності. Український

- журнал перинатології та педіатрії. 2024. №3(99): 38-45. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).3845 *(Дисертантці належать формування дизайну дослідження, формування його груп, а також сформульовані діагнози)*
18. Чернега В., Біла В., Загородня О. Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування істміко-цервікальної недостатності. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024. №3 (149): 58-65. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65) *(Авторка проводила аналіз та статистичну оцінку отриманих результатів)*
19. Біла В.В., Загородня О.С., Тимошук К.В., Антонюк М.І. Тактика ведення передчасного розриву плодових оболонок при дуже ранніх передчасних пологах – клінічні аспекти. Вісник проблем біології та медицини. 2024. Вип 3(74). С126-133. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-126-133 *(Авторка формувала дизайн дослідження, групи обстежених, брала участь у розродженні більшої частини пацієнток).*
20. Біла В.В. Лабораторні прояви синдрому фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія. 2024. 3-4(73): 68–73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.68-73>
21. Ткаліч В.О., Біла В.В., Загородня О.С. Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. (6):51–56. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313543> *(Авторка проводила аналіз отриманих результатів та їх статистичну оцінку).*
22. Біла В.В., Загородня О.С., Цапенко Т.В. Оптимізація методу розродження при екстремально передчасних пологах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024. 14(3(53)):78–84. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.11> *(Дисертантка провела огляд літературних джерел, аналіз отриманих результатів)*

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації

23. Біла В.В., Лакатош В.П., Яроцька Ю.О. Трактоцил: перспективи ведення передчасних пологів в умовах перинатального центру. Здоров'я жінки. 2012. №10: 75-77. *(Авторка проводила відбір пацієнток, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
24. Жук С.І., Біла В.В., Ус І.В., Атаманчук І.М. Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу. Здоров'я жінки. 2013. №10: 62-70 *(Авторка провела аналіз літературних джерел, формулювання алгоритмів лікувально-діагностичних заходів)*
25. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Колесник Н.М., Загородня О.С. Нові погляди на застосування сульфату магнію в акушерстві. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013. 3, № 4: 81-88. *(Авторка аналізувала перебіг пологів, проводила статистичну оцінку вірогідності, формулювала висновки).*
26. Лакатош В.П., Наритник ТТ, Біла В.В., Аксьонова А.В., Ткаліч В.О. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії. Здоров'я жінки, 2014. №7: 10-18. *(Авторкою виконано аналіз сучасних літературних джерел).*
27. Венцківська І.Б., Леуш С.Ст., Вітовський Я.М., Біла В.В., Загородня О.С. Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні періоди. Здоров'я жінки 2014. №10: 82-84 *(Авторкою сформульовано дизайн дослідження, взято участь у частині розроджень та сформульовано висновки).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

28. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Ткаліч В.О., Загородня О.С. Передчасна пологова діяльність – патогенетичні відмінності в різні гестаційні терміни// Strategichne pytannia swiatoweuy nauki-2014 (Стратегічні питання світової науки) -2014, V 26. – с 6-8. *(Авторка виконувала підбір та огляд літературних джерел, підготовку тез до друку).*
29. Ventskivs'ka I.B., Zagorodnia O.S., Bila V.V. Intranatal immature fetus care – an old new approach - Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», 16-17 листопада 2017 року, Івано-Франківськ, с 61.*(Авторка виконувала аналіз результатів дослідження).*
30. Bila V., Ventskivska I., Zahorodnia O. Robson system analysis in Kyiv Perinatal Center. Medical and Health Sciences Vol:16, No:02, 2022 publications.waset.org/abstracts/146034/pdf *(Авторка аналізувала отримані результати).*
31. Cherneha V, Bila V. Choosing the optimal treatment strategy for cervical insufficiency considering the inflammatory status of birth canal. Thesis on international scientific conference “Innovation in medicine: achievements of domestic and foreign representatives”, Riga, Latvia, 3-4.04.2024.p.62-64. *(Авторкою виконано огляд джерел та підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1. СТАН ОРГАНІЗАЦІЇ НАДАННЯ ДОПОМОГИ РОДІЛЛЯМ З ДУЖЕ РАННИМИ ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ ТА ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИМ НОВОНАРОДЖЕНИМ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (огляд літератури)	36
1.1 Динаміка перинатальних показників в Україні та світі, значення недоношеності в структурі цих показників	36
1.2 Сучасні погляди на можливість прогнозування та попередження дуже ранніх ПП	45
1.3 Оптимізація надання допомоги екстремально недоношеним новонародженим.	61
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	70
2.1 Дизайн дослідження	70
2.2 Методи дослідження	80
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	89
РОЗДІЛ 3	89
3.1. Особливості анамнезу роділь з дуже ранніми передчасними пологами	89
3.2 Перебіг теперішньої вагітності у роділь з дуже ранніми передчасними пологами.	108
3.3 Клінічні та лабораторні прояви запального процесу у роділь з дуже ранніми передчасними пологами та їх новонароджених	120
3.4 Ускладнення пологів та післяпологового періоду в різні гестаційні терміни	129

3.5 Особливості цитокинового балансу у роділь з дуже ранніми передчасними пологами та у їх новонароджених	133
РОЗДІЛ 4 ПРОЯВИ СИНДРОМУ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	152
4.1 Клінічні прояви синдрому фетальної запальної відповіді	152
4.2. Лабораторні прояви вродженого інфікування у екстремально недоношених новонароджених	175
4.3 Кореляція маркерів запального та інфекційного процесу в крові матері та новонародженого з точки зору прогностичних можливостей	182
РОЗДІЛ 5 ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ВІД ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	189
РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ІЦН ПРИ ДУЖЕ РАННІХ ПП	199
6.1 Особливості анамнезу вагітних з ІЦН в 22 – 24 тижнів.	199
6.2 Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування ІЦН	204
6.3. Перебіг пологів у вагітних з різними методами лікування ІЦН	209
РОЗДІЛ 7 УДОСКОНАЛЕННЯ ВЕДЕННЯ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ТЛІ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК	216

РОЗДІЛ 8	228
РОЛЬ ДОНОРСЬКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА У ВИХОДЖУВАННІ ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	
РОЗДІЛ 9	240
ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ В ПЕРИВІАБЕЛЬНОМУ ТЕРМІНІ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК ПІСЛЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ	
9.1 Перивіабельний період в Перинатальному центрі м.Києва	240
9.2 Реабілітація жінок після репродуктивних втрат в Перинатальному центрі м.Києва	249
РОЗДІЛ 10	253
ДИНАМІКА НЕОНАТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ М.КИЄВА ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ	
РОЗДІЛ 11	267
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ВИСНОВКИ	287
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	292
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	293
ДОДАТКИ	320

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БГМ – банк грудного молока
- БГС – гемолітичний стрептокок групи В
- БЛД- бронхолегенева дисплазія
- ВР – відносний ризик
- ГК – група контролю
- ГМ – грудне молоко
- ДГМ – донорське грудне молоко
- ДРТ - допоміжні репродуктивні технології
- ЗРП – затримка росту плода
- ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом
- ІЛ– інтерлейкін
- ІМТ – інтранатальна магnezіальна терапія
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- КР – кесарський розтин
- КТГ – кардіотокографія
- ПВК – перивентрикулярні крововиливи
- ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція
- ПП – передчасні пологи
- ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
- ПЦ – Перинатальний центр
- РДС – респіраторний дистрес- синдром плода
- РЦУ - ранні цервікальні ураження
- СП- стероїдна профілактика
- СІЛП – секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази
- СФЗП – синдром фетальної запальної відповіді
- ШВЛ – штучна вентиляція легень

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Передчасні пологи (ПП) - пологи до 37 гестаційних тижнів, що в популяціях відбуваються в частоті від 5 до 8% від всіх пологів. Особливу частину ПП складають дуже ранні ПП - розродження в гестаційні терміни 22-28 тижнів. Ця проблема включає не лише аспект екстремальної недоношеності та незрілості [253], але і недосконалість виявлення чинників ризику [21], а також питання віабельності, коли надання спроби виходжування екстремально недоношеного новонародженого призводять до його глибокої інвалідності у разі виживання [186]. Віддалений вплив недоношеності з різним гестаційним терміном на ризик смерті та захворюваності в дорослому житті було досліджено Risnes K. et al. та результати опубліковано 2021 року. Вони засвідчили, що відносний ризик смерті з різних причин у віці старше 15 років складає 1,44 для вкрай ранніх передчасних пологів, 1,23 – для ранніх передчасних пологів та 1,12 – для пологів в інтервалі 34-36 тижнів. Зв'язок між гестаційним терміном при народженні та ризиком смерті був більш вираженим у жінок, ніж у чоловіків. Передчасне народження асоційоване з майже подвійним зростанням ризику смерті від серцево-судинних захворювань (відносний ризик 1,89), цукрового діабету (відносний ризик 1,98), хронічних захворювань легень (2,28) [83].

Ролі запальної реакції в розвитку пологової діяльності, як своєчасної, так і передчасної, присвячено багато досліджень [34, 47]. Пологи також є асоційованими з запальною реакцією, якщо розглянути 3 складові процесу пологів – скорочення матки, вкорочення та розкриття шийки матки та розрив плодових оболонок, то в кожен з них є залученою реакція запалення [7].

Значна частина ПП є наслідком істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) [98,162]. Попри досконало розроблені алгоритми діагностики та лікування безсимптомного вкорочення шийки матки в другому триместрі (Y.Sugita et al. 2023), не менше 10% всіх ПП є наслідком ІЦН (Volozonoka et al, 2020). Досі тривають дискусії стосовно доцільності призначення антибактеріальних препаратів в рамках

лікування ІЦН, з огляду на визнану роль інтраамніотичної інфекції (L.Yeo et al., 2021, M.Chalupska et al., 2021).

Новим поняттям в структурі патогенезу ПП та неонатальних ускладнень, пов'язаних з недоношеністю, є синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ). Під ним розуміють плодову імунну відповідь на інфекцію або травму шляхом викиду цитокінів та хемокінів, що призводить до розвитку поліорганної дисфункції [243]. N.Hofer et al.(2013) наводять такі діагностичні критерії СФЗВ: вміст інтерлейкіну (ІЛ)-6 в крові, набраній в пуповині при народженні більше 11пг/мл та гістологічно виявлені фунікуліт та хоріальний везикуліт. СФЗВ є причиною як функціональних розладів раннього неонатального періоду, збільшуючи ризик дихальних розладів, геморагічного синдрому [84,247], так сприяє розвитку як раннього [68,197], так і пізнього неонатального сепсису [139].

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є причиною кожних третіх ПП [78]. Визнаним фактором ризику ПРПО є інтраамніотична інфекція, що підтверджено мікробіологічними дослідженнями матеріалу, отриманого шляхом амніоцентезу [205]. Більш притаманною інтраамніотична інфекція є для дуже ранніх ПП [218]. Інтраамніотична інфекція крім стимуляції пологової діяльності чинить негативний вплив і безпосередньо на плід. Розродження в однаковому терміні, але на тлі хоріоамніоніту чи без нього супроводжується різним ризиком церебрального параліча, некротичного ентероколіту та передчасного закриття артеріальної протоки. У разі пологів на тлі запального процесу частота перелічених ускладнень є вищою [185]. Як бактерії-фактори запального процесу, так і самі медіатори запалення проникають в плаценту та пуповину. Імунна система плода не здатна на повноцінну реакцію запальної відповіді, а її фрагменти порушують баланс проліферації судин.

Стійке місце серед організаційних заходів допомоги екстремально недоношеним новонародженим займає інтранатальна магnezіальна терапія (ІМТ) – рекомендований більшістю рекомендацій метод нейропротекції при дуже ранніх передчасних пологах (Shennan A.et al., 2021). Незалежно від причин та механізмів ПП в гестаційні терміни менше 32-34 тижнів, призначення ІМТ дозволяє зменшити

ризик церебрального параліча та смерті від нього у недоношених малюків віком 2 роки та старше (Doyle L. et al., 2009).

Віабельний термін- це гестаційний термін, при народженні в якому за умови надання повного обсягу реанімаційних заходів виживає більше 50% новонароджених. На цей термін впливає як власне гестаційна зрілість, так і можливості та досвід закладу у виходжуванні екстремально недоношених новонароджених [191]. Рішення про тактику ведення пологів в такому періоді передбачає визначення доцільності реанімаційних заходів новонародженого (інтубація, вентиляційна підтримка, штучний масаж серця, введення адреналіну) в умовах пологової зали. Доцільність залежить від етичної припустимості та потенційної ефективності заходів. Рішення про реанімацію чи відмову від реанімації новонародженого приймають батьки, попередньо отримавши повну інформацію про наслідки екстремальної недоношеності. При цьому слід врахувати права та обов'язки ключових сторін: а саме немовляти, батьків та лікарів. Немовля має право на лікування, коли це можливо, яке має шанс врятувати її життя [18].

Харчування екстремально недоношених новонароджених є однією з складових їх виходжування. Значення грудного молока полягає не лише в живленні дитини, але і чинить потужний вплив на розвиток систем органів новонародженого, травної та імунної зокрема. Для недоношеного критичне значення набувають фактори грудного молока, які сприяють формуванню толерантності до ентерального харчування та проявляють протиінфекційну активність [32]. Soni V. et al. (2022) порівняли ефективність застосування донорського грудного молока від жінок, що народили вчасно та передчасно у новонароджених з екстремально низькою масою тіла. Показано, що вигодовування грудним молоком від жінок, що народили своєчасно, супроводжувались меншою частотою бронхо-легеневої дисплазії, коротшим періодом транзиторної втрати ваги, ніж від застосування молока від донорок з передчасними пологами [217].

Таким чином, спектр можливостей удосконалення надання допомоги роділлям з дуже ранніми ПП є досить широким, що й обґрунтувало доцільність даного дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано згідно плану науково-дослідних робіт НМУ імені О.О. Богомольця, вона є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця, затвердженої МОЗ України, «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки в умовах стрімких соціальних та медичних змін» (№ держреєстрації 0123U100920). Дисертантка є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження - зниження смертності та захворюваності новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів шляхом удосконалення перинатальної допомоги за рахунок поглиблення знань про патофізіологічні особливості перебігу пологів та неонатального періоду.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-анамнестичні особливості роділь з дуже ранніми передчасними пологами.
2. Вивчити особливостей системної та локальної запальної реакції при дуже ранніх передчасних пологах
3. Дослідити особливості перебігу вагітності на тлі передчасного розриву плодових оболонок в екстремально недоношені терміни.
4. Вивчити роль істміко-цервікальної недостатності в прогресуванні дуже ранніх передчасних пологів та ефективність методів її корекції.
5. Вивчити частоту синдрому фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених та його вплив на їх виходжування та реабілітацію
6. Вивчити поширеність запального процесу в послідах від екстремально передчасних пологів
7. Встановити значення перивіабельного періоду в Перинатальному центрі м.Києва, розробити та впровадити алгоритм ведення вагітних з невідворотними пологами в такі терміни
8. Дослідити вплив застосування донорського грудного молока на розвиток екстремально недоношених новонароджених та психолонічну адаптацію їх матерів

9. Дослідити динаміку перинатальних показників при передчасних пологах протягом існування Перинатального центру в 2012- 2021 роках

Об'єкт дослідження – соматичний та репродуктивний анамнез, перебіг вагітності у роділь з дуже ранніми ПП, ІЦН та ПРПО в екстремально недоношені терміни, перебіг неонатального періоду у екстремально недоношених недоношених.

Предмет дослідження – цитокіновий профіль сироватки, цервікального слизу та амніотичної рідини у роділь з ПП та їх новонароджених, прояви запального процесу в послідах від ПП.

Наукова новизна дослідження

Вперше досліджено особливості соматичного та репродуктивного анамнезу роділь з дуже ранніми ПП, зокрема – з ПРПО та початком пологів на тлі інтактних мембран. Означено особливості діагностики ІЦН у жінок з дуже ранніми ПП, у тому числі з точки зору низької ефективності її корекції в ці терміни.

З нової точки зору розглянуто можливості доклінічної діагностики хоріоамніоніту у жінок з ПРПО в 24- 27 тижнів, обгрунтовано ефективність застосування цих критеріїв як з точки зору зменшення ризику інфекційних ускладнень у матері, так і розвитку запальної відповіді у новонародженого. Вперше показано роль синдрому фетальної запальної відповіді в патогенезі властивих недоношених ускладнень – дихальних розладів, НЕК та ПВК.

З нових позицій проведено порівняння ефективності та безпеки альтернативних методів корекції ІЦН в терміни 22-24 тижнів, з точки зору не лише пролонгування вагітності, але і розвитку синдрому фетальної запальної відповіді.

Вперше на підставі динаміки показників діяльності провідного закладу надання допомоги при передчасних пологах показано позитивний вплив інтранатальної магnezіальної терапії на показник ранньої неонатальної смертності при передчасних пологах, частоту перивентрикулярних крововиливів, перивентрикулярної лейкомаляції та некротичного ентероколіту, а стабілізації на пуповині, що пульсує, - як на показник ранньої неонатальної смертності, так і на частоту бронхо-легеневої дисплазії та необхідності інвазивної вентиляції.

Вперше в Україні впроваджено новий підхід до ведення пологів в перивіабельний період, з урахуванням психологічної адаптації породіль та їх родин.

Практичне значення роботи

На рівнях тривалості пролонгування вагітності, динаміки цитокінового профілю та поширеності запальної реакції у новонародженого обґрунтовано перевагу застосування циркулярного шва у вагітних з ІЦН, вперше діагностованою в терміні 22-24 тижнів.

Показано доцільність моніторингу амніотичної концентрації глюкози у вагітних з ПРПО в 24-37 тижнів для визначення критерію розродження, така тактика дозволяє не лише зменшити частоту інфекційних ускладнень у матері, а також попередити розлади стану новонародженого, що є асоційованими з СФЗВ.

Практичне значення для акушерських стаціонарів мають отримані дані щодо віабельного гестаційного терміну пологів, а також щодо алгоритму ведення пацієнток з невідворотними пологами в перивіабельний гестаційний термін.

Важливими з практичної точки зору є дані про роль банку донорського грудного молока в виходжуванні екстремально недоношених новонароджених, особливості його функціонування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Для лікарів акушерів-гінекологів запропоновано алгоритм корекції ІЦН, діагностованої в 22-24 тижні та моніторингу її ефективності, а також тактику ведення вагітних з ПРПО в 24-27 тижнів, засновану на доклінічній діагностиці хоріоамніоніту.

Отримані результати дослідження та алгоритми впроваджено в клінічну роботу КНП «Перинатальний центр міста Києва». Положення, що їх викладено в матеріалах даної дисертаційної роботи, були використаними при підготовці семінарських занять та лекцій та впровадженими таким чином в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дана дисертаційна робота є особистою науковою працею авторки. Саме їй належить вибір та формулювання теми, визначення мети, окреслення об'єкта та завдань дослідження, складання плану дослідження. Авторкою було досліджено та узагальнено сучасний стан проблеми за

даними наукових джерел, обґрунтовано актуальність дослідження, в подальшому – виконано наукове узагальнення результатів роботи. Самостійно авторкою здійснено відбір пацієнток для всіх етапів дослідження, аналіз медичної документації, забір матеріалу для лабораторного дослідження. Проаналізовано ефективність альтернативних методик корекції ІЦН, а також запропонованої тактики ведення пацієнток з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності. Дисертанткою самостійно написано розділи дисертації, виконано статистичну обробку даних, а також узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Авторка самостійно підготувала до друку публікації, що в них висвітлено результати дослідження. Участь інших авторів у наукових публікаціях полягала в консультативній допомозі та інформуванні та залученні учасниць дослідження. Авторкою не було використано результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікт інтересів відсутній.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертації доповідались автором на наукових форумах та конференціях: Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» в рамках 29 та 30ї міжнародної медичної виставки «Public Health 2020, 2021», Київ; International Conference on Obstetrics and Gynaecology, London, 15-16.02.2022; Науково-практична конференція «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології», Київ, 2023, 2024 роки, «Запальні захворювання органів малого тазу в акушерській та гінекологічній практиці», Київ, 19-20 жовтня 2023 року, «V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амодика «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», Полтава, 17-18.11.2023, International scientific conference “Innovation in medicine: achievements of domestic and foreign representatives”, Riga, Latvia, 3-4.04 2024.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 31 наукову роботу, з яких 16 - у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 11 публікацій - у

фахових видання, включених до Scopus, 4 тези – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на сторінках друкованого тексту, основний її зміст займає 265 сторінок, вона містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис дизайну та методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел, додатки. Бібліографія складається з 256 джерел, з яких 40 - кирилицею, 240 - латиницею. Робота містить 102 таблиці 7 рисунків.

РОЗДІЛ 1

**СТАН ОРГАНІЗАЦІЇ НАДАННЯ ДОПОМОГИ РОДІЛЛЯМ З ДУЖЕ
РАННИМИ ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ ТА ЕКСТРЕМАЛЬНО
НЕДОНОШЕНИМ НОВОНАРОДЖЕНИМ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ**

(огляд літератури)

1.1. Динаміка перинатальних показників в Україні та світі, значення недоношеності в структурі цих показників

2000 року Міжнародною програмою розвитку було затверджено концепцію «Цілі тисячоліття». Згідно до неї, протягом 15 наступних років було заплановано досягнути 8 цілей. Станом на 2015 рік з визначених 8 цілей було повністю досягнуто 4, в решті 4 зареєстровано значний поступ. Однієї з 8 досягнутих цілей було зменшення показника материнської смертності в світі на 45% (15). Україна також перебувала в тренді цього процесу, незважаючи на економічні складнощі, однієї з поставлених задач тисячоліття було досягнуто.

Натхненні результатом сумісного організаційного підходу, результатом об'єднання зусиль урядів всіх країн-учасниць, мобілізації структур різних форм власності, 1 січні 2016 року Організація об'єднаних націй оголосила нову концепцію – Цілей ери стабільного розвитку (The Sustainable Development Goals). Якщо цілі тисячоліття стосувались лише материнської захворюваності та смертності, то наступна ера ставить за мету більш широкі зміни в суспільному та індивідуальному здоров'ї – забезпечити здоров'я та гідні умови життя для людей всіх вікових категорій.

В цілому частота ПП в світі сягає 11%, тобто близько 15 мільйонів немовлят щорічно народжуються недоношеними в усьому світі. 18% всіх смертей дітей віком до 5 років та 33% всіх дітей є пов'язаними з передчасним розродженням, що складає 1 мільйон дітей щороку. Існують значні відмінності в показниках передчасної народжуваності та смертності між країнами та всередині країн. Частка ПП є особливо високою у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, особливо в країнах Південно-Східної Азії та Африки на південь від Сахари. Питання передчасних пологів має першочергове значення для досягнення Цілі сталого розвитку Організації Об'єднаних

Націй, а саме цілі № 3.2, яка спрямована на припинення всіх смертей новонароджених і дітей віком до 5 років, яким можна було б запобігти, до 2030 року (187).

2011 року в Україні розпочато реформу системи надання допомоги вагітним та новонародженим. В основу реформи покладено рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [8]. Згідно до реформи, у всіх областях заплановано створення трьохрівневої мережі перинатальної допомоги. На початок 2016 цей план реалізовано у більшості областей України, за виключенням Волинської, Закарпатської та Чернігівської.

На початок 2014 року в Україні діє вже 12 перинатальних центрів. Для налагодження їх роботи виконано титанічну роботу з розробки та впровадження нормативної бази, адже нові стандарти роботи вимагають затвердження нових протоколів, визначення поняття перинатальної допомоги, диференціації показань до госпіталізації, способу розродження тощо. Міністерством охорони здоров'я України було видано 6 наказів, присвячених Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції. Важливою задачею було кадрове забезпечення, що вимагало навчання спеціалістів, що володіють сучасними діагностичними та лікувальними методиками.

Перші спробу оцінити ефективність діяльності перинатальних центрів в Україні опубліковано 2014 року (Терещенко А.В. та співав.) [15]. Згідно до цього аналізу, протягом 2012-2013 років 57% вагітних з вродженими вадами серця та 34,3% в цукровим діабетом отримали можливість розродження в спеціалізованих перинатальних центрах.

Діти народжені до настання терміну гестаційної зрілості (37 тижнів від першого дня останньої менструації) завжди характеризувались високими показниками захворюваності та смертності. Особливо вразливими є недоношені з гестаційним терміном менше 28 тижнів, частка яких не перевищує 12% як в Україні [13], так і у всьому світі [220].

Одним з перших аналізів динаміки неонатальних показників є опублікований 1991 року звіт Національного інституту дитячого здоров'я та розвитку людини. Він охопив 1756 передчасно народжених новонароджених з вагою менше 1500 від

листопада 1987 року по жовтень 1998. Вживання недоношених склало 34% серед народжених з вагою менше 750г, 66% - з вагою від 750 до 1000 г, 87% - від 1000 до 1250 г, та 93% - від 1250 до 1500. За гестаційними термінами вживання мало таку ж тенденцію – серед народжених в 23 тижнів виживало 23%, в 24 тижні- 34%, в 25 тижнів - 54%. Основними положеннями в структурі неонатальної захворюваності були респіраторний дистрес-синдром (67%), клінічно значимий відкрита венозна протока (25%), некротичний ентероколіт (НЕК) (6%), септицемія (17%), менінгіт (5%) внутрішньочерепні кровотечі (45%), частота цих ускладнень зменшувалась із збільшенням гестаційного віку. Необхідність оксигенації тривалістю більше 28 днів була 79% для дітей з вагою при народженні менше 750 г, для ваги від 750 до 1000 г – 45%, для ваги від 1000 до 1500 г – 13%, необхідність вентиляції тривалістю понад 28 днів- 68% для вагової категорії менше 750 г, 29% - від 750 до 1000, та 4% - для дітей з вагою 1000 г та більше [137].

Сучасна класифікація передчасних пологів заснована на стані недоношеного новонародженого - тяжкості дихальних порушень, морфо-функціональної незрілості, прогнозу для вживання і віддалених наслідків. Згідно з цими критеріями, новонароджені з гестаційним терміном 24-28 тижнів вважаються екстремально недоношеними, так як їх виходжування є екстремально складним завданням. Не менш складну проблему представляє собою реабілітація таких дітей, адаптація їх незрілої нервової системи, органів почуттів до позаутробного життя, забезпечення їх нормального фізичного та психоемоційного розвитку.

S.Shimano et al. 2023 року опублікували результати вивчення частоти ПП в Японії від 1979 до 2020 року в Японії. 2008 року в цій країні було впроваджено принципи доказової медицини, керівництва з веденням найбільш поширених захворювань, у тому числі – ускладнень вагітності, переглядають щотрироки. За період між 1979 та 2007 роком спостерігали поступове зростання частоти ПП - 3,81% до 5,79%. Таку ж тенденцію зафіксовано для екстремально ПП – від 0,14% від загальної кількості пологів 1979 року 0,259 – 2007 року. Таке зростання автори пояснюють збільшенням середнього віку роділь та поширенням саме в цей час допоміжних репродуктивних технологій, яким властивий ризик передчасного

розродження. Натомість від 2008 року по 2020 спостерігається чітка тенденція до зниження частоти ПП – від 5,76% до 5,48% від загальної кількості пологів, а екстремально передчасних пологів – від 0,259 до 0,254%.

В США два з трьох випадків смертності немовлят є асоційованою з недоношеністю [137]. Показник смертності протягом першого року життя для категорії немовлят з гестаційним терміном менше 37 тижнів, ніж для категорії, народжених після цього терміну.

В Україні частина дітей з дуже низькою і екстремально низькою масою тіла при народженні мало змінилася з 2007 року (рік введення в практику нових критеріїв живонародженості). Так, в 2007 році з масою менше 999 г народилося 0,32% від всіх народжених живими, з масою 1000-1499 г - 0,52%, в 2015 році - 0,38 і 0,62% відповідно [8]. Безперечними є успіхи неонатології в цій сфері, що призвело до значного зниження смертності екстремально недоношених дітей. Так, в 1993 році в світі протягом першого тижня життя вмирали 75% новонароджених з гестаційним віком менше 28 тижнів, то починаючи з 2008 року це число не перевищує 24%, причому більшість не вижили новонароджених - в терміні 22-24 тижні [220]. В Україні також спостерігаються схожі тенденції. За даними Г.А.Павлішін і М.А.Шульгай (2017) [13], показник ранньої неонатальної смертності в категорії новонароджених з масою 500-999 г в 2012 році склав 42,8%, а в 2016 зменшився до 35,2%, проте відзначається незначне збільшення неонатальної смертності після 7 діб в цій ваговій категорії - від 15,6% у 2012 році до 16,7% в 2016. Що стосується ваговій категорії 1000- 1499 г, рання неонатальна смертність за вивчений період знизилася з 12,25% до 8,8%, таке ж значуще зниження відзначено і щодо смертності протягом першого місяця життя і першого року життя. Наведені результати пов'язані, в першу чергу, з удосконаленням дихальної підтримки, включаючи впровадження неінвазивних методів вентиляції, раннє введення препаратів сурфактанту, а також з поліпшенням можливостей постійного моніторингу показників гемодинаміки. Проте, важливу роль в можливостях виходжування та якості життя недоношених з дуже низькою і екстремально низькою масою тіла грають інтранатальні чинники.

J.Grane et al.(2015) навели результати виходжування 287 новонароджених в терміні 22-23 тижнів. Частота кесарського розтину в цій гестаційній категорії склала 10,5%, перинатальна смертність склала 89,9%, з них 23,4% - показник мервтонородженості. 62,9% новонароджених померли до 7 діб життя. З тих, що вижили, 100% в катамнезі мали тяжку патологію, 44% - ураження нервової системи, ретинопатію – 59,3% [58].

Серед маркерів незрілості нервової системи недоношених новонароджених варто відмітити результати дослідження Y.Shinya et al.(2014) [214], присвяченого поширеності крику з високою акустичною частотою серед недоношених новонароджених та новонароджених з низькою масою тіла через затримку внутрішньоутробного розвитку та іншими гестаційними ускладненнями. Було показано, що лише недоношеним новонародженим була властивою більша поширеність крику з частотою більше 600 кГц. Саме такий крик розглядають як неінвазивний критерій порушеного функціонування нервової системи новонародженого [215]. Припущення, що таку властивість зумовлено меншими розмірами голосової щілини, ніж у здорових доношених новонароджених [121], в дослідженні не було підтверджено, адже поширеність ознаки у дітей з малою масою тіла при народженні була не вищою, ніж в популяції.

Крім питання виживання недоношених новонароджених, колосальне соціальне значення має подальший стан їх здоров'я. Серед найбільш поширених нозологій грудного періоду розвитку – наслідки перивентрикулярних крововиливів (ПВК).

По досягненні першого року життя 55,1% екстремально недоношених новонароджених мали той чи інший ступінь затримки моторного розвитку, 82,7% - затримку мовного розвитку (в групі дітей з дуже низькою масою тіла - 18,5 та 49,3% відповідно). 37,9% дітей з екстремально низькою масою тіла до кінця першого року отримували інвалідність, серед дітей з дуже низькою масою тіла – лише 16% [1].

Основними ураженнями нервової системи, що є властивими недоношеності, є ПВК та перивентрикулярна лейкокомаляція (ПВЛ). Обидва ускладнення вражають пірамідні шляхи головного мозку, що інервують нижні кінцівки. Перші пов'язують з судинами гермінального матриксу – зони, що цілком зникає в процесі дозрівання

головного мозку. Судини цієї зони є надзвичайно ламкими та чутливими до коливань інтранатальних та постнатальних коливань крововпливу. Тяжкості крововиливу сприяють також функціональні роледи тромбоцитарної агрегації та системи коагуляції. Такі крововиливи призводять до деструкції гермінального матриксу, перивентрикулярних геморагічних інфарктів білої речовини головного мозку та гідроцефалії [170].

ПВЛ вражає переважно потиличну ділянку головного мозку в трикутнику між бічними шлуночками та білою речовиною навколо отвору Монро. Руйнування поширюється на аксони та олігодендроцити, особливо на ранніх стадіях їх розвитку, активована мікроглія заміщує некротизовану тканину, формуючи кісти різних розмірів, порушує нормальну мієлінізацію та сприяє розширенню шлуночків [183]. Причини ПВЛ можуть лежати як в ішемії тканини головного мозку, так в інфекційному процесі. Особливості васкуляризації описаного регіону полягають в тому, що саме тут формується «вододіл» судинних басейнів мозкового кровообігу. Після 32 тижнів кровопостачання цієї зони інтенсифікується та частота ПВЛ у новонароджених в такому гестаційному терміні різко зменшується [85]. Висхідна інфекція, активуючи викид цитокінів, вражає регуляцію судинного тонусу, призводячи до зниження крововпливу в критичних зонах, ішемії тканини мозку. Цитокіни та вільні радикали, що виділяються при цьому, вражають процес мієлінізації [178].

Церебральний параліч (ЦП) – одне з найбільш поширених моторних порушень дитячого віку. Він представляє синдром, що включає розлади нервового розвитку, як то рухові розлади та розлади постави, гетерогенні клінічно та етіологічно [207]. Хоча етіологія його остаточно невідома, просте першим чинником ризику традиційно згадують недоношеність, багатоплідну вагітність, інфекційний процес, недостатній ріст плода, декомпенсований метаболізм в пологах, неонатальну енцефалопатію та вроджені аномалії [80]. 45% всіх дітей з ЦП є народженими передчасно, що свідчить про роль недоношеності в патогенезі цих моторних розладів [23]. N.Badavi et al.(2020) відмічають стрімке зниження частоти ЦП протягом останніх 15 років (від 2,2 на 1000 живонароджених в середині 90-их до 1,4 на 1000 новонароджених в 2014), що

пов'язують з поширенням практики підсадки одного ембріону при використанні ДРТ, застосування ІМТ та кортикостероїдів [233].

Так, R.Chen et al. (2022) навели аналіз спостереження за майже 1,5млн дітей, що народились у Швеції протягом 1998 – 2016 років в гестаційні терміни 22-40 тижнів. В цьому аналізі вони демонструють негативну залежність розвитку церебрального параліча від гестаційного терміну. Найбільш часто такий розлад спостерігали у дітей, народжених з гестаційним віком 22-24 тижнів (відносний ризик 47,26 при порівнянні з доношеною вагітністю). Діти з захворюваннями неонатального періоду, особливо з ураженнями нервової системи, також частіше мають церебральний параліч, ніж ті, що не мали таких розладів (відносний ризик 31,34). Зростання ризику церебрального параліча у екстремально недоношених пояснюють саме неонатальною захворюваністю (91,7%), при народженні в гестаційному терміні 32 тижні – 46,1% та 36 тижнів – 16,4% [50].

Zhuo H et al. (2023) досліджували вплив на ризик церебрального параліча у 1,5 млн дітей Каліфорнії сезону року, в який відбулось їх зачаття. Автори показали, що зачаття дитини в інтервалі між груднем та червнем збільшує ризик церебрального параліча на 9-10% при порівнянні з зачатими в липні-вересні. Дослідники пояснюють це сезонними коливаннями доквілля. Так, поширеність вірусних інфекцій в зимово-весняний період є асоційованою з ураженням головного мозку, що розвивається. Крім того, такі вагітності більшу частину проводять в період літньої спеки. Значення має і більш широке застосування пестицидів в сільському господарстві [148].

Вплив хоріального запалення та СФЗП на розлади нервово-психічного розвитку було вивчено в роботі Newman J. et al. (2024). В експерименті на приматах при недоношеній вагітності було змодельовано хоріальне запалення шляхом інтраамніотичного введення ліпополісахариду. При гістологічних дослідженнях головного мозку плодів виявлено зміни будови мозочку, не властиві контрольній групі плодів, що не мали запальної внутрішньоутробної стимуляції – недостатнє дозрівання гранулярних клітин та олігодендроцитів, зменшення кількості клітин Пуркін'є, відповідальних за координовану роботу цього відділу нервової системи. Оскільки саме мозочок є єдиною зоною нервової системи, в якій виявляють

морфологічні зміни при аутизмі, а саме – зменшення кількості провідникових клітин, саме хоріальне запалення недоношеного плода може лежати серед патогенетичних чинників захворювання з невідомою нині етіологією [174].

Мета-аналіз 2019 року охопив 8 досліджень з загальною кількістю учасників понад 6,5 млн. До нього входили особи, що народились після 1967 року, проаналізовано було ризик смерті з будь-яких причин у віці 18- 45 років. В результатах було показано, що відносний ризик смерті в цьому віці при передчасному народженні склав 1,2-1,6, у разі народження з гестаційним терміном 37-38 тижнів – 1,1-1,2, а у разі екстремальної недоношеності – 1,9-4,0 [63]. Велика кількість учасників дослідження дозволила виключити вплив соціально-демографічних чинників та материнських факторів на таке зростання відносного ризику. Крім того, було виділено провідні причини смертності народжених недоношеними в дорослому віці – респіраторні, кардіоваскулярні, ендокринні та неврологічні.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – є найпоширенішим хронічним захворюванням легенів у недоношених дітей, які мають неповну альвеоляризацію та потребують штучної вентиляції легенів і кисневої терапії [179, 220]. Передовий розвиток перинатальної медицини різко знизив передчасну дитячу смертність. Стратегія м'якої вентиляції легенів у поєднанні зі стероїдами та сурфактантною терапією, щоб обмежити пошкодження легенів, наголошується в реанімації недоношених дітей, щоб захистити їхні легені. Проте рівень БЛД все ще був високим і коливався від 18% до 40%, залежно від згідно з консенсусом Національного інституту серця, легенів і крові, Національного інституту здоров'я дитини та людського розвитку та Управління рідкісних захворювань США (NHLBI/NICHD/ORD) у 2001 році, Критеріями діагностики БЛД є киснева залежність або вентиляційна підтримка протягом більше ніж перші 28 днів життя. Ці критерії все ще широко застосовуються в усьому світі [117].

Легенева гіпертензія є поширеним і важким серцево-судинним ускладненням БЛД, її діагностують приблизно 25% пацієнтів із БЛД середнього та тяжкого ступеня [99]. Легеневий кровообіг у недоношених немовлят характеризується зниженою васкуляризацією, проліферацією епітелію та судинними потовщеннями гладкої

мускулатури, що призводить до схильності до респіраторної недостатності. Відсутність дихальної мембрани знижує здатність до газообміну та збільшує потребу в кисневій підтримці та тривалій вентиляції. Крім того, тяжка дихальна недостатність посилює симптоми легеневої гіпертензії, яка погіршує перинатальні результати [159].

Патогенез БЛД було сформульовано 1967 року Northway W et al (1967), але переглянуто O'Brodovich and Mellins в 1985 році [63]. На тваринних моделях вони показали, що легені недоношених є вразливими для високих концентрацій кисню та механічної вентиляції, що полягає у перешкоджанні та пригніченні росту та розвитку альвеол та кровоносних судин [179].

На розвиток БЛД впливають такі антенатальні чинники, як відсутність курсу стероїдної профілактики, паління матері, асоційована з вагітністю гіпертензія або преєклампсія, гіпоксія в пологах або до початку пологової діяльності, інфекція матері, включаючи хоріоамніоніт, генетична схильність та вроджені аномалії, що викликають гіпоплазію легень, а також фактори, що реалізують себе після пологів – незрілість легеневої тканини, дефіцит харчування, необхідність механічної вентиляції з додатковим наданням кисню, інфекційний або септичний процес [25].

Віддалений вплив недоношеності з різним гестаційним терміном на ризик смерті та захворюваності в дорослому житті було досліджено Risnes K. et al. та результати опубліковано 2021 року. Вони засвідчили, що відносний ризик смерті з різних причин у віці старше 15 років складає 1,44 для вкрай ранніх передчасних пологів, 1,23 – для ранніх передчасних пологів та 1,12 – для пологів в інтервалі 34-36 тижнів. Зв'язок між гестаційним терміном при народженні та ризиком смерті був більш вираженим у жінок, ніж у чоловіків. Передчасне народження асоційоване з майже подвійним зростанням ризику смерті від серцево-судинних захворювань (відносний ризик 1,89), цукрового діабету (відносний ризик 1,98), хронічних захворювань легень (2,28) [83].

Е.Mazarico et al.(2023) вивчали неонатальні та віддалені дитячі показники 110 новонароджених, розроджених ятрогенно в терміні до 28 тижнів через затримку росту плода з прогресуванням плацентарної дисфункції. Показник летальності за їх даними сягнув 37,3%, а тяжкі неврологічні розлади виявлено у 21,7% таких новонароджених

[152]. Автори запропонували модель предикції смерті та тяжких неврологічних проблем, засновану не лише на гестаційному терміні. До прогностичних факторів належать, за даними цього дослідження, чоловіча стать та порушення матково-плацентарного кровообігу при доплерометричному дослідженні.

Передчасне розродження, якщо розглядати його з позицій системності ендотеліальної дисфункції, то сукупність цих патологічних змін має мати наслідки для подальшого здоров'я матері. Khan S. et al.(2023) показали залежність між спонтанними передчасними пологамі та розвитком або прогресуванням серцево-судинних захворювань в післяпологовому періоді [130].

Таким чином, розлади здоров'я, асоційовані з недоношеністю, продовжують займати вагомі позиції в структурі дитячої захворюваності.

1.2. Сучасні погляди на можливість прогнозування та попередження дуже ранніх ПП

Для ефективного попередження ПП, дуже ранніх зокрема, необхідно враховувати всі відомі наразі патогенетичні механізми, серед яких – недостатність прогестерону, істміко-цервікальну недостатність (ІЦН), інфекційно-запальну реакцію, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО).

C.Ye et al. (2021) досліджували соціальні та медичні чинники ризику ПП в одній із провінцій Китаю. Частота ПП в когорті пацієток клініки центру провінції в інтервалі 2016-2019 роки склала 17,09%.Методом багатофакторної логістичної регресії було обчислено найбільш значимі чинники ризику ПП, серед яких – негативні гестаційні результати в анамнезі, вживання бетельного горіха (тонізуючий засіб) до вагітності, гепатит, відсутність фолатної підтримки вагітності, постійний прийом лікарських засобів, активне та пасивне паління, похилий вік батька дитини, незбалансована дієта, спонтанне настання вагітності після невдалого застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), високий індекс маси тіла. Цікаво, що високий рівень освіти обох з батьків дитини є протективним фактором стосовано ПП [248].

Ще з часів відкриття молекулярної структури жіночих статевих гормонів відомо, що прогестерон головною своєю функцією має забезпечення розвитку вагітності. 2012 року Комітет американської асоціації репродуктивної медицини сформулював експертну думку, де було надано визначення недостатності лютеїнової фази – стан, при якому прогестерону, що декретується жовтим тілом, недостатньо для підтримки ендометрію та розвитку вагітності. Цим же документом окреслено ознаки нормальної лютеїнової фази – тривалість 11-14 днів, пік секреції прогестерону на 6-8 день після овуляції, децидуалізація ендометрію у відповідь на узгоджену дію естрогенів та прогестерону та успішна стимуляція жовтого тіла хоріонічним гонадотропіном людини у разі настання вагітності. Проте було наголошено про відмінність цих критеріїв між популяціями. Наразі відсутні чіткі порогові значення прогестерону в сироватці, що б свідчили про недостатність лютеїнової фази [194].

Враховуючи значення прогестерону як чинника, що забезпечує нормальну секреторну трансформацію ендометрію, постає питання – чи не є кровомазання або іншого обсягу геморагічні виділення в перші тижні вагітності проявом недостатньої другої фази циклу. Крім того, значення має розуміння стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом саме нормальним розвитком хоріону, тобто описані симптоми можуть бути ознаками недостатності лютеїнової фази лише вторинно, а первинними чинником виступають аномалії розвитку плідного яйця.

Crawford J. et al.(2016) спостерігали за 284 жінками протягом 1635 циклів. Ці жінки не мали встановленого діагнозу неплідності, не запобігали вагітності. Для оцінки тривалості лютеїнової фази вони використовували тести на овуляцію та на вагітність. Автори констатували, що спорадичні цикли з тривалістю другої фази менше 11 діб трапляються у 18% жінок в популяції, натомість постійність такої ознаки є притаманною лише 3% [59].

T.Piltonen (2019) опублікувала результати вивчення гормонального статусу 754 жінок, клінічно здорових, без застосування методів контрацепції, та зазначила, що у 40% з них було виявлено ознаки недостатності прогестерону. Дослідження передбачало вивчення зв'язку недостатньої другої фази циклу з вмістом інших гормонів в різні фази циклу. Було показано, що розвиток цього стану не корелює з

концентрацією ФСГ та естрадіолу в ранню фолікулярну фазу, а також з вмістом антимюлерового гормону. Незначну залежність виявлено між зниженням ризику недостатності другої фази циклу та зростанням концентрації інгібіну В. Але, оскільки саме антимюлерів гормон є більш чутливим маркером оваріального резерву, автори наголошують на відсутності зв'язку між старінням яєчника та недостатністю лютеїнової фази [190].

ППІ класично розглядають як результат запальної реакції, підкреслюючи роль інфекційного процесу, що може мати як системне, так і локальне походження. З цієї точки зору, особливого значення набуває склад мікрофлори піхви. Від перших повідомлень про роль бактеріального вагінозу в якості патогенетичного чинника як передчасної пологової діяльності, так ПРПО, минуло більше 25 років [94]. Від статистичної залежності про зростання ризику ППІ на 40% у разі виявлення бактеріального вагінозу, незалежно від наявності клінічних проявів [138] виросло розуміння можливих чинників патогенезу, що провокують передчасне розродження та погані перинатальні наслідки [131]. Рутинне лікування бактеріального вагінозу є одним з прикладів організаційних заходів з популяційного зменшення частоти ППІ, призначення метронідазолу та кліндаміцину було асоційованим зі зниженням на 17% частоти ППІ, за публікаціями 1995 року. Оновлення даних та оцінки ефективності дозволило науковцям 2018 року вже переконливо говорити про недоцільність не лише рутинного лікування, але і рутинного обстеження вагітних на бактеріальний вагіноз, оскільки вони не дозволяють попередити не лише ППІ, але і інфекційні ускладнення новонародженого [221].

Втім увага дослідників до мікрофлори піхви не вщухла. Її нормальний склад продовжують розглядати як потужний бар'єр для поширення патогенної мікрофлори, а зміни складу – фактором ризику інфекційних ускладнень. Так, 2021 року L.Goodfellow et al. показали зв'язок між аномальною вагінальною мікрофлорою та ризиком інфікування новонародженого. R.Brown et al. (2018) пов'язали ПРПО з дефіцитом лактобактерій. X.Lui et al. 2023 року оприлюднили результати дослідження, що аналізувало різноманітність складу мікрофлори піхви у пацієнток з ПРПО при недоношеній вагітності та ППІ з інтактними плодовими оболонками.

Різноманітність видового складу зразків піхвових виділень було досліджено методом ампліфікації 16 рибосоми ДНК на початку вагітності. Аналіз подальшого перебігу її показав, що зростання кількості видів в одному зразку прямо пропорційне ризику передчасного розриву мембран при недоношеній вагітності, а ПП на тлі інтактних мембран навпаки властиве домінування лактобактерій та навіть надлишкова їх кількість [143].

Ролі запальної реакції в розвитку пологової діяльності, як своєчасної, так і передчасної, присвячено багато досліджень [34,47]. Загалом, процес людської репродукції є заснованим на запаленні. Неможливими є ні запліднення, ні імплантація без активації запальної ланки, посилення вмісту прозапальних цитокінів [7]. Пологи також є асоційованими з запальною реакцією, якщо розглянути 3 складові процесу пологів – скорочення матки, вкорочення та розкриття шийки матки та розрив плодових оболонок, то в кожен з них є залученою реакція запалення.

Моноцити та нейтрофіли підвищують свою концентрацію в периферичній крові напередодні пологів, а ще ближче до них наростає інфільтрація імунотетентними клітинами міометрію. Така інфільтрація супроводжується посиленням синтезом ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ8. Стромальні клітини материнських та плодових тканини також мають здатність синтезувати ці цитокіни, а також фактор некрозу пухлин. Вказані цитокіни є потужним стимулятором скоротливої активності матки шляхом посиленого входу кальцію в клітину-міоцит.

Простагландини F та E також є стимуляторами скоротливої активності матки, але так само є залученими в процеси вкорочення та розкриття шийки матки. Ядерний фактор κB – поліпотентний чинник, що є залученим до процесів запалення, активується та зворотно активує прозапальні цитокіни, стимулює утворення прозапальних цитокінів та матричних металопротеїназ – розглядають як інтегральний чинник регуляції пологової діяльності, як своєчасної, так і передчасної [33].

Загалом активація імунної реакції вагітної, як шляхом відповіді на інфекційний процес, так при аутоімунних захворюваннях, є чинником ризику неврологічних розладів в майбутньому. Так, M.Esteli et A.MacAllister (2016) зазначили про зростання частоти шизофренії дітей від матерів з активованою запальною реакцією [76]. D.Yu

в дослідженнях на тваринах показали, що активація імунної системи у вагітної призводить до пригнічення формування парвальбумін –позитивних контактів між нейронами, а саме їх дефіцит лежить в основі розладів аутистичного спектру [252].

Jones K. et al. (2017) вивчали вплив пренатальної концентрації цитокінів на подальший нервово-психічний розвиток новонародженого. Матері, діти яких мали аутизм з порушенням розумового розвитку, під час вагітності демонстрували більшу концентрацію прозапальних ІЛ-1 та ІЛ -6, ніж матері дітей з порушенням розумового розвитку або аутизмом окремо [118]. S.Jain et al.(2023) провели багатофакторний аналіз для визначення прогностичних чинників ураження нервової системи на тлі запального процесу у матері. Найбільш чутливими клінічними прогностичними чинниками були індекс маси тіла та гестаційний вік, а серед молекулярних – розчинний з FСа- ліганд, адипонектин, фактор некрозу пухлини, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, макрофагальний запальний протеїн та лептин [114].

Інтраамніотична інфекція є визнаним чинником ризику ПП, як індукованих ПРПО, так і на тлі цілих амніотичних мембран. Спроби прогнозувати запальний процес за зразками амніотичної рідини є достатньо давніми. 2002 року Н.Narirah et al. [101] вивчили вміст ІЛ-6 та металопротеїнази-9 в амніотичній рідині, отриманій шляхом трансабдомінального амніоцентезу, одночасно з виявленням в цьому зразку чистої культури бактерій, підрахунку кількості лейкоцитів та вмісту глюкози. Саме вміст металопротеїнази -9 автори визначили таким, що найбільш тісно корелює з вірогідним критерієм хоріоамніоніту – виділенням чистої культури збудника.

Хоріоамніоніт характеризується запаленням амніотичної рідини та тканин, що оточують плід [127]. Численні дослідження показали, що немовлята, народжені матерями запальними станами, мають підвищений ризик неонатальної смерті, раннього початку сепсису, некротичного ентероколіту, важкого внутрішньошлункового крововиливу та хронічного захворювання легенів [251]. Хоріоамніоніт важко діагностувати на етапі пологів, оскільки остаточні діагностичні критерії базуються на гістологічному вивченні посліду.

Кілька досліджень оцінювали запальні цитокіни, такі як ІЛ-6, у периферичній або пуповинній крові [87, 224]. Зокрема, S.Lee et al. (2018) досліджували вміст кількох

факторів запальної активності – ІЛ-6, ІЛ-8, макрофагального хемотактичного протеїну та макрофагального запального протеїну в цервікальному слизі, амніотичній рідині та плазмі 75 жінок з ПРПО при недоношеній вагітності. У разі інфекційного процесу в амніоні вміст всіх показників в амніотичній рідині та в цервікальному слизі було підвищено, проте стійку кореляцію з поширеністю запалення було виявлено лише для вмісту ІЛ – 6 в обох середовищах. Варто зазначити, що вміст прозапальних маркерів в плазмі зовсім не корелює з запаленням в хоріоні у таких пацієнток. Амніотичну рідину в цьому дослідженні отримували шляхом амніоцентезу, тому прогностичне значення його результатів є обмеженим через інвазивність.

Нещодавно було повідомлено про можливість оцінки запальних медіаторів у шлунковій рідині для прогнозування запалення амніотичних оболонок внутрішньоутробного середовища [95]. Саме вміст шлунку, який легко отримати неінвазивно, відображає склад амніотичної рідини.

Так, K.Lee et al.(2023) вивчали зміни серинових протеїназ та ферментів екстрацелюлярного матриксу в зразках трансабдомінального амніоцентезу жінок з гестаційному терміні 28-31 тижнів залежно від концентрації маркеру запального процесу – ІЛ-6. Автори показали, що у жінок, у яких передчасна пологова діяльність розвинулась протягом ближніх 7 днів, в зразках амніотичної рідини була підвищеною концентрація калістатину, матриксної металопротеїнази та β -індукованого трансформуючого фактору росту, а вміст лумікану – зниженим [137].

Інтраамніотична інфекція є безпосереднім механізмом, що запускає передчасну пологову діяльність. Втім останнім часом розрізняють поняття синдрому запальної відповіді плода, діагностичними критеріями якого є гістологічно підтверджений хоріоамніоніт та фунікуліт. Синдром запальної відповіді плода є асоційованим з неонатальним сепсисом, БЛД, перивентрикулярною лейкомаляцією та моторними розладами в майбутньому [91].

D.Katsura et al.(2023) вивчали прогностичне значення запальних маркерів в амніотичній рідині щодо синдрому запальної відповіді плода. ІЛ-6 виявився чутливим маркером запалення плоду [124]. ІЛ -6 також можливо виявляти в пуповинній крові, але це є асоційованими з ризиками для плода, крім того зростання цитокіну в

пуповинній крові можна зареєструвати і без запалення, а саме – при асфіксії плода [104], при цукровому діабеті [223] та навіть в неускладнених пологах [60]. Крім того, зростання ІЛ-6 в амніотичній рідині дозволяє прогнозувати перивентрикулярну лейкомаляцію [250]. Проте більш специфічним для прогнозування синдрому запальної відповіді плода став нейтрофільний желатин-асоційований ліпокалін [250]. Цю молекулу вважають маркером ниркового ураження при септичному шоці [21].

Інтраамніотична інфекція крім стимуляції пологової діяльності чинить негативний вплив і безпосередньо на плід. Розродження в однаковому терміні, але на тлі хоріоамніоніту чи без нього супроводжується різним ризиком церебрального параліча, некротичного ентероколіту та передчасного закриття артеріальної протоки. У разі пологів на тлі запального процесу частота перелічених ускладнень є вищою [185]. Як бактерії-фактори запального процесу, так і самі медіатори запалення проникають в плаценту та пуповину. Імунна система плода не здатна на повноцінну реакцію запальної відповіді, а її фрагменти порушують баланс проліферації судин.

З точки зору вибору лікувальної тактики важливим було б мати можливість зразу по народженню дитини знати етіологію збудника. Для цього наразі існують експериментальні методики 16 РНК секвенування. Обмеженість методики, крім вартості, полягає у одночасному виявленні РНК лише одного збудника [45].

Інтраамніотична інфекція є асоційованою, зокрема, з ураженням легень. Підвищені концентрації фактору некрозу пухлини- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 and ІЛ-8 in в амніотичній рідині є асоційованим з підвищеним ризиком БЛД, а також інших хронічних запальних захворювань легень у дітей раннього дитячого віку [102]. В експерименті введення ендотоксину інтраамніотично вівцям призводило до клітинної загибелі на тлі масового викиду медіаторів запалення. В легенях таких плодів спостерігали збільшення об'єму альвеол, стоншення їх стінки та зменшення їх кількості [133]. У приматів інтраамніотичне введення ліпополісахариду викликає дисбаланс чинників про – та протизапальної дії, притаманний системній запальній відповіді, який є ще більш поглибленим у недоношеного плода, пригнічує ангиогенез, морфогенез та клітинний ріст легеневої тканини [153]. Такі обставини сприяють

розвитку БЛД, що прогресує на тлі вентиляційної підтримки недоношеного після народження.

Останніми роками в джерелах виникло поняття синдрому фетальної запальної відповіді (СФЗВ), під яким розуміють плодову імунну відповідь на інфекцію або травму шляхом викиду цитокінів на хемокінів, що призводить до поліорганної недостатності. Аналогічна дорослому організму реакція набуває каскадоподібного характеру за рахунок викиду цитокінів та ушкодження органів та тканин [243]. Відмінністю плода від позаутробного організму є недостатньо повноцінний гематоенцефального бар'єру, внаслідок чого прозапальні ІЛ в великій кількості досягають тканини головного мозку. Ушкоджувальна їх дія проявляється мікрогліальною реакцією, тобто порушенням нормального співвідношення нейронів та олігодендроцитів [247]. Відтак, ураження є більш агресивним, що менш розвиненою є система нейронів головного мозку, тобто щоменшим є гестаційний термін [235].

N.Hofer et al.(2013) наводять такі діагностичні критерії синдрому фетальної запальної відповіді (СФЗВ): вміст ІЛ-6 в крові, набраній в пуповині при народженні більше 11пг/мл та гістологічно виявлені фунікуліт та хоріальний везиліт. Автори проаналізували стан здоров'я 176 новонароджених від матерів з ознаками хоріоамніоніту, у 62 з них було виявлено критерії СФЗП. Саме у них було виявлено зростання ризику негативних перинатальних наслідків – БЛД, ПВК та перивентрикулярної лейкомаляції. Зростання ризиків було значно більше вираженим в гестаційні терміни менше 32 тижнів [107].

ПРПО є причиною третини всіх ПП [6]. Амніотичні оболонки є унікальною тканиною за своєю будовою, оскільки тонка прозора мембрана в своїй структурі містить тканини плодового та материнського походження. До перших належать амніотичний епітелій з базальною мембраною, компактний шар сполучнотканинних волокон та шар фібробластів, ретикулярний шар та шар трофобластів. Материнські тканини а амніотичній облонці представлено гладкою децидуальною тканиною. Gomez-Lopez N et al.(2013) вивчали активність прозапальних чинників в зоні розриву плодових оболонок при їх розриві на висоті перейми та при їх передчасному розриві.

При розриві оболонки на висоті однієї з перейм в ній було виявлено інтенсивну експресію ІЛ-8 та інфільтрацію Т-лімфоцитами шару фіброблатів плодового походження. При передчасному розриві оболонок більш активними в зоні розриву є гарнулоцити, макрофаги та клітини-натуральні кілери, що інфільтують саме материнську частину мембрани – децидуальну оболонку, виділяючи інші маркери запальної відповіді – гранулоцитарно-макрофагального колоніє-стимулюючого фактору [88]. Автори роблять заключення, що в основі ПРПО та своєчасного розриву оболонок лежить зниження еластичності різних складових амніотичної мембрани.

S.Vergote et al.(2024) в аспекті зменшення еластичності плодових оболонок як провідного чинника їх розриву до початку пологової діяльності проводили вивчення фізичних властивостей зразків амніону та хоріону від доношених (36-41 тиждень) та недоношених (22-30 тижнів) вагітностей. Зразки піддавали розтягненню та стисканню в звичайному стані та після нанесення насічок, а також визначали їх стійкість до прорізування накладених швів. Результатом таких експериментів став висновок про більшу стійкість мембран від недоношених новонароджених, ніж від доношених [233].

N.Cameron et al. (2023) оприлюднили результати вивчення тактики ведення випадків ПРПО до 37 тижнів в Австралії протягом 2009-2017 років. Порівнювали популярність очікувальної тактики, індукції пологів та елективного кесарського розтину, у тому числі в різні гестаційні терміни ПРПО. Зокрема, автори показали, що частка пологів, спричинених ПРПО в терміни до 28 тижнів не перевищує 2%. В терміни менше 24 тижнів найбільш поширеною була та залишається очікувальна тактика (від 50% в 2009 році до 54% - в 2017). В гестаційні терміни 24-27 тижнів до 30,5% всіх випадків ПРПО розроджують КР, а в 12,7% випадків застосовують індукцію пологів, в 28- 32 тиждень – 29,5% та 14,0% відповідно. В гестаційні терміни 32- 33 тижнів вибір очікувальної тактики здійснюють в більше, ніж 70% випадків, проте протягом періоду, що аналізується, частка кесарського розтину (КР) в цій групі зросла з 13 до 25,4%. Втім дане дослідження не мало на меті дати відповідь на питання про переваги того чи іншого методу розродження та стан новонародженого та подальший його розвиток [41].

L.Richter et al. (2019) на тлі зростання частки пологів на тлі ПРПО, що відбуваються шляхом медикаментозної індукції, вивчали динаміку показників неонатальної смертності та тяжкої захворюваності в проміжку 2004 - 2013 роки. Серед основних результатів вони відмітили зростання показника неонатальної смертності серед новонароджених з гестаційним терміном 34-36 тижнів та стабільний його рівень в інших термінах. Водночас в усіх гестаційних категоріях на тлі зростання частки індукції пологів виявлено зростання рівня тяжкої неонатальної захворюваності, зокрем, неонатального сепсису, що є неочікуваним [204].

H.Samartharam et al.(2023) запропонували спосіб відкладання розродження при ПРПО при недоношеній вагітності шляхом встановлення в цервікальний канал уретрального катетеру, що зупиняє витік амніотичної рідини. Таким чином автори пропонували попередити зміни внутрішньоматкового тиску, що стимулюють пологову діяльність. Для попередження інфекційного процесу, що є більш потужним чинником скоротливої активності матки, автори здійснювали щоденну санацію піхви сольовим розчином. У 40% жінок запропонована методика дозволила зупинити витікання амніотичної рідини, у них час до настання пологової діяльності вдалося продовжити до 7-74 днів. Навіть у тих жінок, у яких витікання рідини не вдалося зупинити, час до початку пологової діяльності коливався від 2 до 5 днів. У жодної з учасниць досліджень не розвинулось ознак інтраамніотичної інфекції [210].

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) - безболісне розкриття шийки матки, що спричинює пізній викидень або передчасні пологи в другому триместрі вагітності (63). Якщо більшу частину мінулого сторіччя явище сприймали як анатомічні ураження шийки матки (вроджені або набуті) [75], то наприкінці ХХ сторіччя з'явилися переконливі дані про функціональний характер цього ускладнення, яке розвивається саме під час вагітності. J.Iams et al. 1996 року окреслили залежність ризику ПП від виявленого в другому триместрі зменшення довжини шийки матки менше 25 мм. Автори зазначили, що частота такого безсимптомного вкорочення шийки матки коливається від 1 до 2,5% всіх вагітних [113].

2011 року наукову спільноту сколихнули дані багатоцентрового рандомізованого дослідження S.Hassan та R.Romero, що продемонструвало

ефективність вагінального призначення натурального прогестерону для попередження ПП у жінок з безсимптомним вкороченням шийки матки менше 20 мм [103]. До дослідження було включено пацієток з одноплідною вагітністю, без анамнезу ПП або мимовільного викидня, у яких в терміні 19 тижнів – 23 тижнів 6 днів було виявлено зменшення довжини шийки матки менше 20 мм. Призначення вагінального натурального прогестерону в цьому дослідженні дозволило зменшити частоту ПП до 33 тижнів до 8,9% (в групі плацебо 16,1%), до 28 тижнів до 5,1% (10,3% в групі плацебо), до 35 тижнів до 14,5% (в групі плацебо 23,3%). Оскільки головною метою будь-якого втручання є більшою мірою здоров'я новонародженого, а не власне зменшення частоти ПП, автори дослідження підкреслили неонатальні його наслідки – зменшення частоти респіраторного дистрес-синдрому (РДС) до 3,0% (7,6% в групі плацебо), смертності або випадку неонатальної захворюваності до 7,7% (13,3% в групі плацебо), ваги тіла при народженні менше 1500 г (6,4% проти 13, в групі плацебо).

Механізми впливу ендогенного прогестерону на попередження ПП полягають, в першу чергу, у попередженні створення міцних зв'язків між міоцитами, тобто у попередженні передачі між ними електричного імпульсу та відтак – їх скорочення. Крім того, прогестерон має здатність пригнічувати утворення простагландинів, які беруть безпосередню участь в процесі деполяризації міоциту [206]. Серед гормональних чинників здатність пригнічувати скоротливу активність матки властива ще гонадотропному гормону та кортикотропному гормону. Вони реалізують цю властивість через пригнічення утворення циклооксигенази, подібний механізм лежить в основі токолітичної дії бета-адреноміметиків [225, 162].

Дослідження EPPPIC (Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative) було присвяченим мета-аналізу 30 досліджень, присвяченим попередженню ПП у вагітних з вкороченою шийкою матки шляхом перорального прийому натурального прогестерону та внутрішньом'язевого введення 17- оксипрогестерону. Дослідження охопило понад 11 тис вагітних та 16 тис новонароджених. Призначення обох видів прогестерону зменшувало частоту пологів до 34 тижнів (для натурального вагінального прогестерону відносний ризик (ВР)

склав 0,6, для 17- оксипрогестерону капронату – 0,78), але лише для одноплідних вагітностей. Для багатоплідних вагітностей такої закономірності підтверджено не було, призначення таким пацієнткам 17- оксипрогестерону капронату призводило до незначного зростання частоти ПРПО після 34 тижнів [74].

Samejima T. et al. (2021) вивчали вміст в цервікальному слизі секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (СІЛП) та програнуліну в цервікальному слизі та їх протизапальні властивості. Остаточо їх роль в процесах пов'язаних з пологами процесів ремоделювання шийки матки остаточно не вивчено. В процесі дослідження показано зниження концентрації обох чинників у жінок з довжиною шийки матки менше 35 мм, а також у жінок з ПП в анамнезі. В експерименті на мишах, у яких введенням стандартного імітатора запального процесу ліпополісахариду, вміст обох чинників різко зростав, однак піддавався зворотному зменшенню до доекспериментального рівня під впливом призначеного прогестерону.

Циркулярний шов на шийку матки (церкляж) є більш давнім методом лікування ПЦН. Початок ХХ сторіччя окреслився новим підходом до оцінки ефективності діагностичних та лікувальних заходів. З такої позиції було досліджено доцільність церкляжу, V.Berghella et al. 2011 року опублікували результати мета-аналізу досліджень, в яких жінкам з історією ПП з довжиною шийки матки менше 25 мм було накладено циркулярний шов. Результатами мета-аналізу було показано зниження частоти ПП до 35 тижнів до 28,4% (в групі жінок без циркулярного шва 41,3%), аналогічно було показано зменшення частоти ПП до 37, 32, 28 та 24 тижнів. Також зменшено частоту поганих перинатальних наслідків (перинатальна смертність або випадок тяжкої неонатальної захворюваності) – з 24,8% до 15,6% [30].

Розрізняють профілактичний шов на шийку матки, який накладають жінкам з факторами ризику ПП (пізні викидні та передчасне розродження в анамнезі), та ургентний шов, який застосовують жінкам незалежно від чинників ризику при виявленні при ультразвуковому дослідженні вкорочення шийки матки менше 25 мм [55].

L.Nehme et al.(2023) дослідили ефективність циркулярного шва на шийці матки з точки зору вартості лікування та якості життя. До дослідження включали вагітних з

історією ПП або пізнього викидня, порівнювали профілактичний ефект церкляжу та динамічну оцінку довжини шийки матки. Меншу вартість, менше погіршення якості життя була притаманною тактиці динамічного спостереження, а частота передчасного розродження була однаковою в обох групах [173]. Дотримання тактики спостереження у жінок з анамнестичними чинниками ризику призводить до того, що 42% таких вагітних при динамічних вимірюваннях довжини шийки матки мають показання для ургентного шва на шийку матки [195].

Водночас з'явилися дані про можливість корекції ІЦН різними моделями акушерських песаріїв. Одним з перших присвячених питанню ефективності цього методу є публікація результатів спостереження в 5 госпіталях Іспанії, де песарій застосовували у вагітних в другому триместрі, з вкороченням шийки матки менше 25 мм. Групу порівняння склали жінки, які за бажанням надали перевагу тактиці спостереження. Критерієм ефективності була частота ПП до 34 тижнів, яка в групі акушерського песарію склала 6%, тобто наблизилась до популяційної, в групі спостереження – 27% [92].

2023 року M.Hoffman et al. опублікували результати дослідження TOPS (Trial of Pessary in Singleton pregnancy), метою якого було вивчити не лише ефективність песарію для попередження ПП у жінок з одноплідною вагітністю та виявленою в другому триместрі довжиною шийки матки менше 20 мм, а й безпеку для матері та плода. Дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, охопило 2105 жінок, проводилось протягом 2017 – 2021 років. Серед первинних результатів- частота ПП до 37 тижнів та мертвонародження. В групі песарію частота ПП до 37 тижнів склала 39,1%, в групі спостереження – 42,2%. Натомість в групі песарію у 6,5% жінок трапилась внутрішньоутробна загибель плода, в групі спостереження – 3,4%. За гестаційним віком розродження – до 28 тижнів, до 32 тижнів та до 35 тижнів частота ПП в групах не відрізнялась. Не було відмінностей між групами за показником частоти абдомінального розродження, хоріоамніоніту та індукованого розродження. В групі акушерського песарію вірогідно частіше відбувся передчасний розрив амніотичних мембран (23,1% проти 17,9% в групі спостереження). В групі акушерського песарію була тенденція до зниження частоти раннього неонатального

сепсису, але на рівні загальної частоти сепсису новонароджених відмінності були відсутніми. Автори роблять висновок, що акушерський песарій не є ефективним методом попередження ПП при ІЦН, натомість підвищує ризик внутрішньотробої загибелі плода та ПРПО [108].

Ожиріння та надлишкова вага є визнаними факторами ризику різних акушерських ускладнень, провідним чинником пов'язаних з розвитком гестаційної гіпертензії та прогресуванням хронічної гіпертензії [189]. На підставі багатфакторного логістичного аналізу, Y.Sun et al.(2020) показали, що ВР цукрового діабету у жінок з надлишковою вагою до настання вагітності є 2,8, а у разі ожиріння – 5,42, відносний ризик макросомії – 1,92 та 2,48, а дуже ранніх передчасних пологів – 1,5 та 1,6 відповідно [227]. Механізми такого зростання достеменно невідомі, припускають роль асептичного запалення, інсулінорезистентністю, оксидативним стресом [201]. Останній є провідним патогенетичним чинником ендотеліальної дисфункції, що є спільним механізмом для гестаційної гіпертензії та передчасної пологової діяльності [86]. Описано і окремі метаболічні зміни, асоційовані з надлишковою вагою, як то підвищена концентрація лептину [244], порушення обміну оксиду азоту, а також – гістологічні зміни в судинному плацентарному руслі [38].

Прееклампсія та гестаційна гіпертензія є істотним чинником ятрогенного передчасного розродження [65]. Запропонований спосіб прогнозування прееклампсії за співвідношенням sFlt1/PlGF свого часу вважали новим поглядом на можливості прогнозування цього ускладнення [5]. Прееклампсія – загадкове ускладнення вагітності, відоме давно, через складність та взаємну залежність клінічних проявів заслужило на поетичні найменування, як то «хвороба виключень» або «великий маскувальник» [202]. Крім необхідності передчасного розродження, ускладненнями прееклампсії є недостатній ріст плода, тяжкі розлади мозкового кровообігу та ниркової функції.

Особливістю прееклампсії є її здатність розвиватись як поступово протягом третього триместру, так і катастрофічно у вигляді неочікуваного нападу еклампсії у вагітної без клінічних проявів прееклампсії, як у жінок старшого віку з супутніми захворюваннями, так і молодих першороділь атлетичної конституції. Так само

загадковою залишається етіологія преєклампсії, незначне розширення відомостей про це відбулось з появою даних про порушене ремоделювання спіральних артерій матки в першу половину вагітності [36]. Розлад цього процесу може бути спричиненим зменшеною активністю нормальних кіллерів міометрію та ендометрію, або збільшеною активністю макрофагів ендометрію через запальний процес [144]. Запальний процес такого типу може бути зумовленим спотвореною імунною відповіддю на батьківські антигени (у молодих першороділь), важким ожирінням та аутоімунними захворюваннями. Незалежно від цього фактору, результатом порушеного ремоделювання є прогресування відносного або абсолютного зниження матково-плацентарного кровообігу. Ще 1998 року D. Clark et al. довели факт синтезу трофобластом розчинної форми рецептора васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF), що отримав назву sFlt-1 [54], а за кілька років P. Vuorela et al. [236] показали, що вміст цього чинника в амніотичній рідині є значно підвищеним у жінок з преєклампсією, ніж у жінок з нормальним перебігом вагітності. Експериментальним шляхом 2003 року було після введення антитіл до VEGF або sFlt-1 отримано зміни в клубочковому апараті мишей, подібні до змін у жінок з преєклампсією [222].

L.Oliviera et al. (2023) запропонували схему прогнозування передчасних пологів на тлі преєклампсії – у разі вказаного співвідношення менше 38, ризик визначали низьким, у разі більшого 38 – ризик визнавали як високий та рекомендували проведення стероїдної профілактики. Результати проспективного дослідження були негативними – модель не показала ефективності, частота необхідності передчасного розродження була однаковою в обох групах та не залежала від співвідношення про – та антиангіогенних факторів [65].

Призначення низьких доз аспірину для профілактики преєклампсії стало одним з потужних відкриттів ХХ сторіччя.

L.Duley et al. (2019) в мета-аналізі, що охопив понад 22 тисячі новонароджених, відзначили, що прийом низьких доз аспірину (від 50 до 150 мкг) вагітними високого та помірного ризику преєклампсії (ризик було оцінено анамнестично) зменшував на 16 випадків на 1000 жінок, що отримували лікування, частоту преєклампсії. Водночас,

на 16 випадків було зменшено частоту ПП, на 7 – малого для гестаційного віку новонародженого, на 5 – антенатальної загибелі плода та ранньої неонатальної смертності. Щоправда, автори підкреслили, що дану закономірність виявлено для вагітних, що розпочали прийом аспірину до 12 тижнів вагітності [71].

М.Mendoza et al.(2024) вивчали ефективність призначення аспірину вагітним низького ризику розвитку прееклампсії в екстремально недоношені терміни. Критерієм включення до дослідження було нормальне співвідношення про- та антиангіогенних чинників наприкінці першого триместру. Серед результатів – частота ранньої прееклампсії в групі аспірину склала 1,48%, в групі контролю – 1,73%, тобто в такій когорті пацієток аспірин не чинив профілактичної дії [161].

М.Hoffman et al.(2020) в дослідженні, що охопило близько 12 тисяч вагітних, які приймали аспірин або плацебо з 6-13 тижнів вагітності, показали зменшення на тлі лікування частоти ПП з 13,1% в групі плацебо до 11,6%. Також було продемонстровано зменшення частоти випадків перинатальної смертності (ВР 0,86), втрати плода від 16 тижнів вагітності (ВР 0,86), ранньої неонатальної смертності (ВР 0,75). Значно зменшився ризик дуже ранніх ПП (ВР 0,75) та ятрогенного розродження до 34 тижнів з приводу прееклампсії (ВР 0,38) [109].

Е.Kurka et al.(2022) вивчали вплив прийому аспірину на ризик ПП у жінок популяції Швеції. Вони показали, що прийом аспірину з другого триместру вагітності дозволяє зменшити ризик ПП в цілому (ВР 0,90), і ПП до 32 тижнів зокрема (ВР 0,70). Неочікуваним був результат, що застосування аспірину дозволяє зменшити ризик спонтанної пологової діяльності (ВР 0,75), але не індукованих ПП через тяжку прееклампсію (ВР1,09) [134].

Таким чином передчасне розродження має цілу низку патогенетичних механізмів, що лише збільшує актуальність вивчення проблеми походження дуже ранніх ПП.

1.3. Оптимізація надання допомоги екстремально недоношеним новонародженим.

Методи попередження ПП зазнавали полярних змін поглядів на ефективність – від рекомендацій до широкого застосування до повної відмови через великий ризик побічних ефектів [4]. Так, друге народження пережило застосування сульфату магнію в акушерстві - з токолітиків першого вибору він перетворився на засіб нейропротекції недоношеної плоду. Про високу ефективність інтранатальної магnezіальної терапії свідчать як результати власних досліджень [1], так і рекомендації провідних колегій акушерів-гінекологів світу [57]. З високим рівнем доказовості показано, що застосування сульфату магнію в першому періоді пологів дозволяє попередити частоту моторних розладів в катамнезі недоношених новонароджених.

C.Crowther et al.(2017) опублікували результати мета-аналізу досліджень з бази Кохренівського співтовариства, що охопив понад 6 тис недоношених новонароджених та 5,5 тис їх матерів. Було проаналізовано вплив ІМТ на ризик смерті новонародженого та малюка, ризик розвитку ЦП та материнських ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Серед результатів було показано відсутність впливу на ризик смерті в неонатальному та малюковому періоді, проте позитивний вплив на ризик ЦП. Автори обчислили також, що для попередження одного випадку ЦП необхідним є проведення ІМТ 41 недоношеному плоду. Що стосується материнських ускладнень, цьому питанню було присвячено 2 дослідження з тих, що ввійшли до мета-аналізу. В жодному з них не було задокументовано випадків ускладнень в пологах чи післяпологовому періоді (кровотеча рання чи пізня, субінволюція матки або септичні ускладнення тощо) [62].

R.Padmapriga et al. (2023) досліджували вплив ІМТ на розвиток новонароджених з гестаційним терміном менше 32 тижнів протягом 6 місяців життя. Вони показали, що серед новонароджених, що отримали курс ІМТ, частота ЦП не перевищила 14%, а неврологічних розладів – 20%, а той час, як кожен третій малюк, що не отримав ІМТ в перші півроку життя мав значимі неврологічні розлади. Гестаційний термін 32 тижні автори пояснюють тим, що саме до цього терміну в трикутнику між бічними шлуночками та отвором Монро існує зона «вододілу васкуляризації», що робить цю

зону чутливою до коливань кровообігу [183]. Крім того, цікавим аспектом дослідження є залежність ефективності ІМТ від наявності ПРПО (вона є більш ефективною у разі пологів на тлі цілого плодового міхура), від ваги новонародженого (ефективність більш виражена у дітей вагою 1,5 кг та менше) та від тривалості проведення (найвищою ефективність є у разі тривалості інфузії сульфату магнію понад 6 годин) [22].

Механізм нейропротективної дії сульфату магнію відомий лише на рівні припущень. Так, ще 1987 року Mildvan A. (188) описав механізм зв'язування іону Mg^{2+} з фосфатними залишками АТФ, що регулює конформацію її ланцюга. Нормальне орієнтування ланцюга АТФ є необхідним для повноцінної реалізації її енергетичної функції. Nowak L et al (1984) в експерименті на мишах показали вплив зниженого вмісту Mg^{2+} на порушення процесів деполяризації нейронів головного мозку [106].

M.Nakagawa et al.(2001) показали як змінюється системна запальна реакція, отримана шляхом введення мишам ендотоксину, на тлі нутритивного дефіциту магнію. Зростання концентрації прозапального ІЛ-1 β та ІЛ-6 були більш значимими та більш тривалими в групі мишей, що від народження перебувала на безмагнієвій дієті, ніж в групі контролю. Таке зростання реєстрували як в сироватці, так і в альвеолярній тканині. Автори припускають, що в реалізації нейропротективної дії сульфату магнію може грати роль і його вплив на системність запальної реакції [169].

D.Hirtz et al. (2015) провели рандомізоване дослідження впливу ІМТ на ультразвукові прояви ураження центральної нервової систем, крім ПВК та ПВЛ оцінювали зниження ехоцільності та гомогенність ехо-сигналу при спотереженні протягом 2 років життя. За їх результатами, введення $MgSO_4$ не впливало на ризик відхилень в ультразвуковій картині головного мозку при гестаційному терміні народження 35 тижнів та більше. Натомість для 82% немовлят, народжених на терміні вагітності менше 32 тижнів, ІМТ асоціювалась зі зниженням ризику ультразвукових відхилень [106].

Магnezіальна терапія є недорогим втручанням, але уваги та фінансування вимагає постійне тренування персоналу зі вміння визначати час та тривалість інфузії, ознаки передозування та способи його попередити [213].

Згідно сучасних поглядів, роль прогестерону виходить за рамки підтримки вагітності. За даними M.Schumacher et al.(2020), цей стероїдний гормон справді захищає мозок плода, що розвивається, і впливає на його дозрівання. Метаболіти, проаналізовані за допомогою мас-спектрометричних методів, виявили велике розмаїття стероїдів як у материнській плазмі та рідинах плода, так і в тканині головного мозку. Прогестерон і його метаболіти досягають найвищих рівнів протягом третього триместру, коли відбувається стрибок росту мозку: його об'єм збільшується втричі, найбільшій активності набуває синаптогенез особливо активний, саме цей термін є початком формування мієлінової оболонки аксонів. Ця стадія розвитку збігається з періодом великої вразливості. Дослідження на вівцях показали, що прогестерон і його метаболіт алопрегнанолон захищають вразливий мозок плода. Дослідження на щурах і мишах показали, що прогестерон відіграє важливу роль у формуванні мієліну.

Прогестерон має широкий спектр дії в мозку. Нервові ефекти прогестерону опосередковані кількома сигнальними шляхами, що включають зв'язування зі специфічними рецепторами (внутрішньоклітинні рецептори прогестерону мембранний компонент 1 мембранного рецептора прогестерону і мембранні рецептори прогестерону і локальну біоконверсію до 3 α ,5 α - тетрагідропрогестерон, який модулює рецептори гама-аміномасляної кислоти [95].

Ці експериментальні дослідження обговорюються стосовно передчасних пологів у людей. Вплив прогестерону на дуже ранні стадії нейронного розвитку на початку вагітності ще належить дослідити. Але попередні дослідження не підтверджують такої закономірності та практики. Зокрема, 2012 року було анонсовано дослідження OPPTIMUM - (dOes Progesterone Prophylaxis To prevent preterm labour IМprove oUtcoMe?), присвячене не лише впливу прийому прогестерону на попередження передчасних пологів, але і на позитивні зміни в неонатальних наслідках. За 5 років дослідження, що охопило 65 центрів охорони здоров'я Великобританії, було

проаналізовано понад 1200 роділь та їх новонароджених. Результатом дослідження став висновок про відсутність позитивного впливу прийому прогестерону на частоту ПП, а також на динаміку розвитку новонароджених за шкалою Бейлі [176].

Вивченню протективної дії прогестерону було присвячено і мета-аналіз X.Lin et al. (2024), що досліджував не лише здатність попереджати ПП, але і зменшувати певні види неонатальної захворюваності. Автори показали, що такий сприятливий вплив більш властивий жінкам та їх новонародженим у разі, коли показанням до призначення прогестерону була саме вкорочена шийка матки, а не у разі інших показань, як то історія ПП або хибні перейми [142].

J.Gaynor et al. (2024) зазначили, що всі подібні дослідження, що їх було присвячено протективній дії антенатального прогестерону, базувались на виключенні плодів з вадами розвитку. Вони ж вивчали дію антенатально призначеного прогестерону на нервовий розвиток дітей з вродженими вадами розвитку серця. Дослідники не виявили відмінностей в розвитку залежно від призначення прогестерону вагітним [81].

Останніми роки все більше уваги вчених в області перинатології присвячується курсу профілактики дистресу плода, вивчено його позитивний вплив не тільки з точки зору попередження дихальних розладів, але й профілактики інших неонатальних ускладнень - внутрішньочерепних крововиливів, некротичного ентероколіту. У зв'язку з цим навіть змінено назву цього втручання на курс стероїдної профілактики (СП) [158].

Від 1972 року, коли було вперше отримано докази позитивного впливу СП на неонатальні наслідки, не вщухають суперечки щодо виду стероїдного препарату та оптимального способу його введення [61].

Зберігає свою дискусійність доцільність проведення курсу СП у разі неминучості пологів протягом найближчих 5 днів в гестаційні терміни 34 тижні – 36 тижнів 6 днів. Якщо застосування цього заходу в термінах 24-34 тижнів має високий рівень доказовості, то призначення його після 34 тижнів супроводжувалось даними про зниження частоти транзиторного тахіпноє у новонародженого [228]. Ще одним дослідженням було показано, що призначення СП у разі невідворотності ПП після 34

тижнів зменшує ризик необхідності госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених [219]. Водночас необхідно враховувати зростання ризику гіпоглікемії у новонародженого та можливі негативні віддалені впливи на нервово-психічний розвиток та метаболізм [119].

S. Shah et al. (2024) вивчали застосування ранньої СП – тобто курсу стероїдної профілактики при передчасному розродженні в терміні 22-24 тижнів. В моноцентровому дослідженні вони показали збільшення частоти виживання екстремально недоношених новонароджених без БЛД, а також зменшення частоти самої БЛД. Впливу на частоту сепсису та перфоративних форм НЕК не виявлено [212].

Синтетичні стероїди, до яких належать бетаметазон та дексаметазон, легко проникають через плаценту, створюючи у плода супрафізіологічні концентрації кортикостероїдів [24]. Попри те, що основною мішенню для стероїдних гормонів в антенатальному періоді є легенева тканина, нервова та імунна системи також зазнають впливу екзогенного призначення синтетичних стероїдів. Гормони стероїдної структури проникають до головного мозку плода, що розвивається, але їх вплив на нього є дискусійним. Так, за рахунок попередження дихальних розладів та коливань оксигенації в ранньому неонатальному періоді, однократно проведений курс СП позитивно впливає на процеси нервово-психічного та нервово-сенсорного розвитку [175].

Водночас, Räikkönen K. et al. (2020) [199] вказують на більшу частоту порушень нервово-психічного розвитку у дітей, що внутрішньоутробно зазнали СП, особливо ця відмінність була вираженою, якщо вони народились доношеними, тобто коли курс профілактики було проведено не обґрунтовано невідворотністю передчасного розродження.

Для підтвердження виявленої закономірності автори провели в Фінляндії популяційне дослідження, що охопило понад 670 тисяч дітей до 8 років, яких було розподілено за ознакою наявності чи відсутності СП, а також передчасного чи своєчасного народження. Вони показали, що в загальній популяції антенатальний курс СП збільшує ризик розладів мовлення в 1,38 разів, шкільного навчання та

моторної функції в 1,32 рази, слуху в 1,22 рази. Коли автори порівняли між собою лише доношених новонароджених, тобто виключили вплив на розвиток перелічених ускладнень власне факту недоношеності, то показали, що ризик розладів мови внаслідок антенатальної СП у дітей, що народились доношеними, зростає в 1,47 разів, шкільного навчання – в 1,28 разів, моторних розладів - в 1,38 разів, епілепсії - в 1,57 разів та церебрального паралічу – в 2,18 разів. Цікаву частину цього дослідження було присвячено порівнянню сибсів, що зазнали та не зазнали антенатальної СП – ризик розладів нервово-психічного розвитку у разі отримання методу зростав в 1,2 рази [198].

C.Guerini et al. (2023) оприлюднили результати дослідження Eripage-2, що охопило спостереження за 2613 новонародженими з гестаційним терміном 24-36 тижнів до 5,5 років їхнього життя. До дослідження включали лише новонароджених, що отримали повний курс СП, а від часу першої її дози до розродження склав не менше 48 годин. Автори показали, що рівень виживання склав 96,16%, а частка дітей, що не мала тяжких та середнього ступеню неврологічних розладів, склала 86%. Водночас було показано, що тривалість періоду між першою дозою стероїдного препарату та розродження понад 7 днів зменшила частку дітей без тяжких та середнього ступеню неврологічних розладів до 85%, а пологи в інтервалі від 3 до 7 днів після початку стероїдної профілактики – збільшували частку до 87% [96].

Вплив СП на імунну систему плода, що розвивається, може стати причиною зростання частоти та тяжкості інфекційних ускладнень новонародження. Таке припущення ґрунтується на описаній в популяціях США та Тайваня залежності збільшення ризику сепсису та пневмонії на тлі коротких курсів стероїдних препаратів у новонароджених та дітей [29, 246].

Veksac M. et al. (2022) порівняли вплив антенатально застосованого бетаметазону на частоту респіраторних дихальних розладів, пневмонії та неонатального сепсису залежно від гестаційного терміну. Виявилось, що БЛД, пневмонії та сепсис було діагностовано частіше у дітей, що антенатально отримали курс СП, особливо це стосувалось новонароджених з гестаційним терміном менше 28 тижнів, для періоду 28-32 тижнів відмінності були, але значно менш вираженими, для

народжених в гестаційні терміни 32-34 тижні відмінності за частотою легеневих ускладнень були відсутні [29].

Т.Уао et al.(2023), дослідивши стан здоров'я майже 2 млн дітей протягом 6 місяців життя показали, антенатальний курс СП підвищував ризик розвитку сепсису в 1,32 разів, пневмонії – в 1,65 разів, гастронтериту в 1,1 раз [185].

Повторення курсу СП викликає сумнів в першу чергу через вищезгаданий негативний вплив на нервову систему, а також з економічних міркувань [208].

На особливу увагу заслуговують випадки, коли невідворотність швидкого розродження вимагає прискорення проведення курсу СП. Для підвищення можливостей проведення повного курсу СП та стимуляції дозрівання легеневої тканини в таких ситуаціях запропоновано скоротити інтервал між введеннями доз бетаметазону від 24 годин до 12 [229].

Kashanian M. et al. (2018) дослідили вплив такого інтервалу між введенням стероїдного гормону на неонатальні показники. При скороченні інтервалу між введенням бетаметазону до 12 годин у 201 вагітної з передчасними пологам, не було зареєстровано змін в показнику неонатальної летальності, частоті неоанатального сепсису та розподілу новонароджених за оцінкою за шкалою Апгар при порівнянні з 24-годинним інтервалом. Натомість в групі 12 – годинного інтервалу було відмічено зниження частоти РДС, НЕК та ПВК [123]. Невеликий розмір вибірки не дозволяє наполягати на рутинності такої рекомендації.

Іншим шляхом посилити ефективність СП було запропоновано довенний спосіб введення препарату замість внутрішньом'язевого [158]. Ще 1983 року Petersen et al. порівнювали фармакокінетику бетаметазону фосфату та бетаметазону ацетату [187]. Саме бетаметазону фосфат є придатним для довенного введення, піку своєї плазменної концентрації він досягає через 5- 37 хвилин після введення у вагітних дещо пізніше – через 10-36 хвилин, втім період напіввиведення у вагітних є значно меншим (262 години або трохи більше 4 годин), ніж у невагітних (6,5 годин) [188]. Саме через 4 години від введення бетаметазону розпочинається його дія на плід [72]. Kashanian M. et al. (2024) порівняли довенний та внутрішньом'язевий способи проведення СП у 136 роділь з терміном 24-34 тижнів, пологи у яких відбулись

протягом 24 годин від госпіталізації. Між групами не було виявлено відмінностей в показникові ненатальної смертності, частоті НЕК та ПВК, розподілі за способом розродження та оцінкою за шкалою Апгар. Натомість довенне введення бетаматазону супроводжувалось зменшенням частоти РДС, необхідності інтубації та введення сурфактанту, тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі [122].

Серед факторів, що поліпшують перинатальні наслідки недоношених з гестаційним терміном менше 28 тижнів, можна виділити профілактику інфікування гемолітичним стрептококом групи В (БГС) шляхом введення антибіотика широкого спектру дії в першому періоді пологів [3]. Саме інфекція неонатального періоду, провідним етіологічним фактором якої виступає гемолітичний стрептокок групи В.

Згідно до офіційної позиції Комітету Американської колегії акушерів-гінекологів, виданої 2020 року, кожна друга вагітна, яка є носієм БГС, передає його плоду вертикально. З цих інфікованих новонароджених лише у 1-2% розвивається неонатальний сепсис, проте блискавичність на некерованість його перебігу спонукає до пошуку шляхів його попередження. Ризик неонатального сепсису зростає у разі гестаційного терміну менше 37 тижнів, низької ваги при народженні, тривалого проміжку часу між ПРПО та розродженням, наявності ознак хоріоамніоніту та молодого віку матері. Тому Комітет рекомендує рутинне обстеження мазків з перианальної зони в інтервалі 36-37 тижнів та проведення антибіотикопрофілактики в пологах. І хоче вже 2-годинний інтервал між початком антибіотикотерапії зменшує рівень колонізації піхви та амніотичних вод, Комітет вважає ефективною 4-годинну тривалість профілактики. Втім, досягнення цього часового періоду, не вимагає відкладення виконання акушерських маніпуляцій [196].

F.Hussein et al. (2019) порівнювали чутливість виявлення БГС в першому триместрі в сечі та в 36-37 тижнів в ректовагінальних виділеннях для прогнозування інфікування ним в пологах. Вони показали що, 11% жінок, БГС –негативних в 36-37 тижнів були позитивними в пологах, та так само 11% жінок з позитивним результатами в 36-37 тижнів мали їх негативними в пологах [112].

Особливості має і дозування антибактеріального препарату для профілактики інфікування БГС. Так, McCoу et al. (2020) досліджували концентрацію пеніциліна у в материнській та пуповинній крові жінок з ожирінням та нормальною масою тіла. Автори в такий спосіб показали, що на тлі відсутності відмінностей концентрації в материнській крові, в пуповинній крові новонароджених від матерів з ожирінням вона була на 60% меншою. Це слід враховувати для прийняття рішення про збільшення дози антибіотика пеніцилінової групи для профілактики інфікування БГС у роділь з ожирінням [155].

T.Back at al.(2023) на підставі вивчення понад 10 000 першовагітних показали, що в американській популяції частота носійства БГС зростає із зниженням соціально-економічного статусу. Для визначення соціально-економічного статусу автори керувались ADI (Area Deprivation Index – індекс депривації довкілля, 2015), який вирізняє 4 квартали несприятливості за такими критеріями, як належність до темної раси, освіта, рівень доходу, паління, ожиріння, діабет та гіпертензія (99). Частота носійства БГС для першого квартіля (найменший рівень депривації) в дослідженні склав 20%, для четвертого – 27,9% [26].

McCaу et al. (2023) порівняли наслідки пологів у 174 БГС –позитивних роділь, що в пологах отримували інтранатальну антибіотикопрофілактику та у 292 БГС – негативних жінок, що лікування додатково в пологах не отримували. Попри численні публікації про те, що інтранатальна антибіотикопрофілактика не чинить впливу на материнські ускладнення пологів, результати цього дослідження були протилежними. Серед жінок, що отримували антибактеріальний препарат в пологах, були вірогідно меншими частота хоріоамніоніту (8,1% проти 14,7% в групі БГС-негативних жінок) та післяпологових септичних ускладнень (8,1% проти 15,1% відповідно). Так само автори відзначили, що менша частина новонароджених, що отримали антибіотикопрофілактику в пологах, лише 3,1% мали необхідність перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, у БГС –негативних жінок 15,1%. Такі результати можуть мати кілька пояснень. По-перше, обстеження на носійство БГС в 36 тижнів не виключає інфікування ним пізніше, але до пологів. Крім

того, антибактеріальний препарат широкого спектру дії, введений в пологах, може попередити інфекційне ускладнення, спричинене іншими збудниками [154].

Перші хвилини життя новонародженого є надзвичайно важливими з точки зору попередження постнатальної гіпоксії. Одним із провідних способів реалізації цього є надання новонародженому вентиляційної підтримки, тобто забезпечення адекватної оксигенації його крові.

Проте, важливим питанням залишається вибір способу розродження в терміні до 28 тижнів, особливо в разі незрілості родових шляхів і тривалого безводного періоду. Так, D.Kordum et al.(2018) проаналізували вплив вибору абдомінального методу розродження на стан новонародженого з екстремально низькою масою тіла за 3-річними результатами 2 перинатальних центрів Хорватії (2014- 2016 роки). Частота абдомінального розродження сягнула 74%, що при порівнянні з літературними даними є дуже високим показником. При проведенні формального логістичного аналізу було показано, що абдомінальний шлях розродження зменшує ризик смерті до 7 днів життя при порівнянні з вагінальним розродженням (ВР 0,34). Проте врахування таких чинників, як менший гестаційний термін дітей, народжених вагінально, більша частота хоріоамніоніту, що, власне, виступив обмеження до вибору абдомінального розродження, при проведенні варіативного аналізу зменшує таку закономірність. Крім того, не виявлено впливу методу розродження на такі ускладнення, як внутрішньошлункові крововиливи, лейкомаляція, некротичний ентероколіт, ураження нирок та ретинопатія [121]. A.Girault et al. (2021) навели дані аналізу впливу на перинатальні показники при вкрай передчасних пологах в сідничному передлежанні технології «народження в сорочці». Цю технологію розглядають як спосіб інтранатального захисту від акушерської травми. На підставі бази даних акушерської університетської клініки було проаналізовано перинатальні наслідки пологів в тазовому передлежанні в термінах 24-27 тижнів 6 днів, 52 пологів з інтактними на момент початку потужного періоду амніотичними мембранами та 71 пологи – з розірваними на час початку потуг оболонками. Виявлено тенденцію до зниження перинатальної смертності в групі цілих оболонок - 19,2% проти 28,2% в групі розірваних оболонок, але вона не має статистичної вірогідності. Для цієї групи

виявлено ще незначне, але вірогідне зростання Ph пуповинної крові в цій групі. В інших показниках – оцінка за Апгар, ускладнення розродження тощо відмінностей між групами не виявлено. Автори наполягають, що описана методика, попри відсутність вірогідних доказів ефективності, може бути рекомендованою для удосконалення ведення екстремально передчасних пологів в тазовому передлежанні [83].

Особливим аспектом надання допомоги екстремально недоношеним новонародженим є морально-етичний. Віабельний період – гестаційний термін, за його виживають 50 та більше відсотків новонароджених. Спроби реанімації недоношених з меншим гестаційним терміном є асоційованими з низькою ефективністю через низьку частоту виживання та велику частоту та тяжкість наслідків для здоров'я [203].

Про найменший в світі віабельний період повідомляють США, де він складає 24 тижні, в деякі високоспеціалізованих установах – 23 тижнів [167]. В Португалії науковці зазначають цей термін як 25-25 тижнів [146], в країнах Азії та Індії – 26- 27 тижнів [191,211], найбільшим цей гестаційний термін є в країнах Африки - 28 тижнів [166, 203].

Joan M. et al.(2015) вивчали стан здоров'я 248 матерів після пологів в терміні 23 тижнів. Рівень КР в дослідженні склав 10,5%, а 40,3% жінок мала серйозні його ускладнення – хоріамніоніт (38,6%) та необхідність гемотрансфузії (4,5%). Показник перинатальної смертності склав 89,9%, мертвонародження – 23,3%, ранньої неонатальної смертності – 62,9%. Серед тих новонароджених, що вижили, частота тяжкого ураження головного мозку сягнула 44,4%, ретинопатії недоношених -58,3%, а тяжкі розлади здоров'я мали всі недоношені, що вижили. В дослідженні також показано, що пологи в спеціалізованому закладі, де попри малий гестаційний термін, проводився антенатальний моніторинг, не супроводжувались випадками мертвонародження, але на загальний показник перинатальної смертності це не вплинуло (139).

Ще одним організаційним заходом удосконалення допомоги недоношеним новонародженим є організація банків грудного молока (БГМ).

S. McCune et al. (2023) вивчали ефективність та безпеку пастеризації грудного молока. Для цього порівнювали вміст лактози, протеїну, Ig A та мікрофлори у пастеризованому грудному молоці та суміші для вигодовування новонародженого після 24 годин зберігання в холодильнику. Істотних відмінностей за основними нутрієнтами виявлено не було, так само як і за частотою виявлення аеробних мікроорганізмів в титрі 10^2 та більше, та анаеробної мікрофлори [156].

Rajendra P. та Jitendra M. (2023) провели системний аналіз досліджень, присвячених ефективності для неонатальних наслідків орофарингеального нанесення молозива при народженні. Мета-аналіз, що охопив 2393 новонароджених, продемонстрував значне зниження частоти неонатального сепсису, смертності, НЕК, порушеної толерантності до ентерального годування. Натомість впливу на шлуночкові крововиливи, ретинопатії, БЛД, вентиляційної пневмонії, розладів нервово-психічного розвитку та тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії не доведено [19].

Ідея використовувати донорське грудне молоко (ДГМ) для вигодовування новонароджених, матері яких з різних причин не можуть годувати власним молоком, не є новою. Грудне молоко (ГМ) представляє собою суміш води (87%), жирів (4%), лактози (7%) та протеїну (1%). 40-50% енергетичної цінності ГМ визначено жирами та лактозою. В переважній більшості випадків склад ГМ цілком відповідає потребам новонародженого, на це не впливає вегетаріанство чи нутритивна недостатність матері [97].

У разі ПП спостерігаємо десинхронізацію процесів становлення лактації. У початковому ГМ породіль, що народили передчасно, доведено адекватний потребам новонародженого вміст протеїну та електролітів (натрію, калію, хлориду), але вміст лактози встановлюється лише на 21 день після пологів. Лактоза є необхідною для нормальної абсорбції кальцію та інших електролітів, а також абсорбує олігосахариди, що попереджає їх завчасне руйнування у шлунку. Лактоза ГМ також стимулює ранню секрецію ферментів слизовою тонкого кишківника, саме тому лактозна непереносимість є менш поширеним явищем серед дітей, що від періоду новонародженості перебували на грудному вигодовуванні [149].

Протеїни ГМ є представленими двома видами – сироваткою та казеїном. Казеїн – білок, що утворює згустки в верхніх відділах травного тракту, на відміну від нього, сироватка протягом всього пасажу зберігає рідкий стан. Співвідношення цих білків є різним на різних стадіях грудного годування, ГМ молоко ранньої лактації має їх співвідношення 70/30 на користь сироватки, а при пізній лактації – вже 50/50. Це співвідношення у людини значно перевищує показник ссавців, коров'яче молоко, наприклад, має не більше 17% сироватки. Саме тому будь-яка суміш, навіть адаптована для вигодовування недоношених новонароджених, міститиме меншу кількість сироватки, ніж це необхідним для встановлення ентерального всмоктування [145].

Значення грудного молока полягає не лише в живленні дитини, але і чинить потужний вплив на розвиток систем органів новонародженого, травної та імунної зокрема. Для недоношеного критичне значення набувають фактори грудного молока, які сприяють формуванню толерантності до ентерального харчування та проявляють протиінфекційну активність [32,97].

Таким чином, можливості удосконалення допомоги екстремально недоношеним новонародженим розпочинаються в антенатальному періоді. Попри численні дослідження ефективність та доцільність їх широкого застосування у жінок високого ризику дуже ранніх ПП вимагають подальшої оцінки.

Матеріали цього розділу відображено в публікації:

Лакатош В.П., Наритник ТТ, Біла В.В., Аксьонова А.В., Ткаліч В.О. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії. Здоров'я жінки, 2014. №7:10-18. *(Авторкою виконано аналіз сучасних літературних джерел).*

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження проведено протягом 2019 – 2024 років у умовах КНП «Перинатальний центр м.Києва», що є клінічною базою кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О.Богомольця в кілька етапів. За постановкою мети дослідження є аналітичним, когортним, за застосованим підходом – наглядним, за обсягом вивчених явищ – вибірковою та рутинною.

На I етапі досліджено патогенетичні механізми передчасної пологової діяльності в різні гестаційні терміни на рівні соматичного та репродуктивного анамнезу, цитокінового балансу сироватки, цервікального слизу та амніотичної рідини. З цією метою обстежено 405 вагітних, госпіталізованих до ПЦ з ознаками ПП. Пацієнток було розподілено на 4 групи залежно від гестаційного терміну та стану плодового міхура на момент початку пологової діяльності. В такий спосіб було сформовано 4 групи вагітних. Групи I та II – вагітні, пологова діяльність у яких розпочалась в гестаційному терміні 24 тижні – 27 тижнів 6 днів, група I – 101 вагітна з ПРПО в такому гестаційному терміні, II група – 102 вагітних з початком пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. III та IV групи - роділлі з терміном передчасних пологів 28 тижнів – 33 тижні 6 днів. III групу утворили 100 вагітних з ПРПО в даному гестаційному терміні, IV – 102 вагітні з початком пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. Слід зазначити, що до II та IV груп було включено лише вагітних з невідворотніми ПП, тобто з регулярними переймами (не менше 3 за 10 хвилин) та розкриттям шийки матки не менше 3 см. Критерієм включення до I та III груп був встановлений факт розриву плодових оболонок згідно з Стандартом надання медичної допомоги «Передчасний розрив плодових оболонок» (Наказ МОЗ України №1533 від 25.08.2023) [10]. До ознак, що підтверджували ПРПО, належали скарги на витікання рідини з піхви та візуалізацію амніотичної рідини при огляді в дзеркалах – або витікання з цервікального каналу або скупчення в задньому склепінні піхви. В сумнівних випадках для діагностики ПРП використовували фабричний тест для

виявлення інсуліноподібного фактору росту, що зв'язує протеїн -1 згідно інструкції виробника. До цих груп не включали вагітних, у яких між розривом плодових оболонок та розродженням минало менше 24 годин.

Групу контролю (ГК) на цьому етапі утворили 60 вагітних з фізіологічним перебігом гестації, що перебували на обліку в жіночій консультації ПЦ в терміні 35-36 тижнів. З групи виключали вагітних, у яких в процесі пологової діяльності зареєстровано гіпертермію або у новонародженого - ознаки внутрішньоутробного інфікування. До дослідження включали лише пацієток з одноплідною вагітністю. Критеріям виключення з цього етапу дослідження були тяжкі соматичні захворювання, гострі інфекційні захворювання, виявлені антенатально вади розвитку плода, а також ускладнення вагітності, що були показаннями до ургентного розродження, як то резус-ізоїмунізація плода, плацентарна дисфункція, недостатній ріст плода, дистрес плода, тяжка прееклампсія тощо.

Проаналізовано розподіл вагітних цього етапу за віком, рівнем освіти, соціально-економічним статусом, кількістю вагітностей та пологів, а також методом контрацепції, якому віддавали перевагу. Вивчено частоту захворювань репродуктивної системи – ПСШ, кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу, що рецидивують, фонові захворювання шийки матки та ранніх цервікальних уражень, ексцизійні втручання на шийці матки, пухлини матки, ендоскопічні втручання в порожнину матки. Серед результатів та ускладнень попередніх вагітностей було враховано мимовільний викидень до 12 та між 12 та 22 тижнями, штучне переривання інструментальним та медикаментозним методом, дуже ранні та ранні ПП, ПРПО, важку прееклампсію та дистрес плода. Вивчено поширеність соматичної захворюваності у вагітних всіх 5 груп – хронічний пієлонефрит, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний холецистит, аутоімунні захворювання, дерматит, ожиріння, надлишкова вага тіла, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба. Вивчено частоту застосування ДРТ та його методу, як в анамнезі, так і при даній вагітності. Серед особливостей перебігу даної вагітності враховано геморагічні виділення до 6 тижнів та між 6 та 12, блювання понад 10 разів на добу, ультразвукові критерії ІЦН до 12 тижнів, критерії ризику прееклампсії та прийом аспірину. Для

порівняння перебігу II триместру вагітності у пацієнок з ПП в різні терміни проаналізовано частоту таких ускладнень – геморагічні виділення, скарги та біль в нижніх відділах живота, ультразвукові критерії ІЦН між 18 та 21 тижнями, безсимптомна бактеріурія, запалення сечовивідних шляхів, гостре респіраторне захворювання, загострення вогнища хронічної інфекції, гестаційний цукровий діабет.

В усіх групах досліджено частоту ІЦН, тривалість періоду від її виявлення до початку пологової діяльності або ПРПО (менше 6 днів, 1-2 тижні, 2-4 тижні, більше 4 тижнів), а також частоту застосування різних методів корекції – церкляжу, акушерського песарію, або їх поєднання.

В I та III групах проведено порівняння тривалості часу, що минув від ПРПО до розродження – менше 1 дня, від 1 до 7 днів, від 7 до 14 днів та понад 14 днів.

У всіх роділь в процесі спостереження було оцінено частоту клінічних (гіпертермія до початку пологової діяльності, у тому числі – протягом першої доби від ПРПО, гіпертермія в пологах, тахікардія матері та плода, гнійні вагінальні виділення) та лабораторних проявів хоріоамніоніту (лейкоцитоз периферійної крові $\geq 12 \times 10^9$ /л, частка паличкоядериних нейтрофілів понад 5%, концентрація в сироватці С-реактивного білка $\geq 0,5$ мг/л, прокальцитоніну $\geq 0,5$ нг/мл та вміст глюкози в амніотичній рідині $< 0,5$ ммоль/л).

У роділь всіх груп було проаналізовано частоту ускладнень пологів (дистрес плода, незадовільний прогрес пологів, відсутність ефекту від індукції пологів, затримка частин плаценти) та післяпологового періоду (рання та пізня гіпотонічна кровотеча, субінволюція матки, післяпологовий ендометрит).

У вагітних I етапу було проведено порівняння концентрації ІЛ 1 β , ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-8 в сироватці, в I та III групах - в амніотичній рідині, в II та IV групах – в цервікальному слизі.

У всіх новонарджених I етапу проаналізовано летальність до 7 днів, до 28 днів та до 6 місяців, у тому числі залежно від методу розродження, розподіл їх за вагою та за оцінкою за Апгар (у тому числі залежно від методу розродження), необхідність та тривалість респіраторної підтримки, частоти ПВК, НЕК та БЛД, лабораторних

запальних проявів новонародженого (лейкоцитоз, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія), у тому числі залежно від наявності СФЗВ.

На II етапі проаналізовано перебіг вагітності та пологів у 81 вагітної, у яких було діагностовано ІЦН вперше в терміні 22-24 тижнів. Для діагностики ІЦН використано критерії, що їх оцінено при виконанні трансвагінального УЗД: – укорочення шийки матки до 25 мм та більше в терміні 16-24 тижні; – клиноподібна трансформація каналу шийки матки на 40% довжини та більше[11]. До цього етапу дослідження включали лише пацієток з одноплідною вагітністю. Виключали з даного етапу дослідження жінок, які мали критерії ІЦН при виконанні більш ранніх ультразвукових досліджень, а також тих, що на час діагностування ІЦН мали скоротливу активність матки. Не включали до цього етапу вагітних з вадами розвитку плода. На цьому етапі пацієток було розділено на 2 групи. 47 вагітним з ІЦН в 22-24 тижні в умовах Перинатального центру м.Києва було накладено церкляж (група А), 34 – в умовах жіночих консультацій м.Києва встановлено акушерський песарій (група В).

Накладання циркулярного шва було здійснено в стаціонарних умовах, під загальним знеболенням. Після оголення шийки матки в дзеркалах, передню губу її фіксували вікончастим зажимом. На шийку матки на відстані 1,5-2 см накладали циркулярний кисетний шов подвійною ниткою вікріл №4, вузол зав'язували на рівні 12 години умовного циферблату. До групи В включали жінок з встановленим в жіночих консультаціях акушерським песарієм типу Arabin. Для порівняння взято 30 вагітних в терміні 22-24 тижнів, що перебували на обліку в жіночій консультації Перинатального центру (група С). Було проаналізовано розподіл вагітних за віком та кількістю вагітностей та пологів. У всіх вагітних цього етапу було вивчено частоту гінекологічної захворюваності (ІПСШ, кандидозний вульвовагініт та бактеріальний вагіноз, що рецидивують, ранні цервікальні ураження, ексцизійні методи лікування шийки матки), тобто тих станів, що мають прямий вплив на епітелій та сполучну тканину шийки матки. Було досліджено також особливості перебігу попередніх вагітностей – спонтанне їх переривання до 12 та між 12 та 22 тижнями, ПП, ПРПО, КР – що могли б свідчити про органічну ІЦН. Серед особливостей перебігу першої

половини даної вагітності було враховано геморагічні виділення до 6 тижнів та між 6 та 12 тижнями, скринінгові біохімічні маркери прееклампсії та хромосомних аномалій. У всіх вагітних в динаміці спостереження вивчено зміну біоценозу піхви за критеріями Хей-Айсон [48], а також зміни концентрації ІЛ 6, ІЛ 8, та ІЛ 10 та СІЛП в цервікальному слизі з огляду на прогресування запального процесу в піхві.

В групах ІЦН було проведено порівняння часу, що минув від корекції ІЦН, до розродження, а також гестаційного терміну розродження. Крім того, було проаналізовано частоту ускладнень пологів (ПРПО, гіпертермія в пологах, домішки меконію в амніотичній рідині або зміни серцевого ритму) та післяпологового періоду (затримка частин плаценти, субінволюція матки). У 81 новонародженого від матерів груп А та В було проаналізовано частоту лабораторних проявів запальної реакції – пуповинного вмісту ІЛ-6 понад 11 пг/мл, лейкоцитозу, лейкопенії та підвищеного вмісту С- реактивного білка.

На III етапі дослідження було порівняно на клінічному та лабораторному рівнях ефективність 2 методів вибору часу розродження у жінок з ПРПО в екстремально недоношені терміни. Для цього було проаналізовано перебіг вагітності, пологів та неонатального періоду у 69 пацієток з ПРПО в терміни 25-27 тижнів вагітності.

Критерієм включення до цього етапу дослідження був встановлений факт розриву плодових оболонок згідно з Стандартом надання медичної допомоги «Передчасний розрив плодових оболонок» (Наказ МОЗ України №1533 від 25.08.2023) [10]. До ознак, що підтверджували ПРПО, належали скарги на витікання рідини з піхви та візуалізацію амніотичної рідини при огляді в дзеркалах – або витікання з цервікального каналу або скупчення в задньому склепінні піхви. В сумнівних випадках для діагностики ПРП використовували фабричний тест для виявлення інсуліноподібного фактору росту, що зв'язує протеїн -1 згідно інструкції виробника.

Критерієм виключення з цього етапу дослідження був початок пологової діяльності протягом 24 годин від розриву оболонок. Враховуючи перивіабельність термінів 22-24 тижнів, пацієток з таким терміном вагітності на момент розриву оболонок до цієї частини дослідження не було включено.

Пацієнок цього етапу було розподілено на 2 групи залежно від тактики ведення. 34 пацієнтки групи D отримували допомогу згідно клінічного протоколу, де означено доцільність очікувальної тактики до появи клінічних (гіпертермія та тахікардія) та лабораторних ознак (лейкоцитоз, поява молодих форм лейкоцитів, підвищений вміст С-реактивного білка).

У 35 вагітних групи E при госпіталізації та щотижня визначали вміст глюкози в амніотичній рідині. Концентрація глюкози в навколоплодових водах менше 0,5 мкмоль/л незалежно від наявності інших критеріїв хоріоамніоніту була показаннями до розродження.

Всі пацієнтки цього етапу отримували спостереження та профілактичні заходи згідно вже згаданого Стандарту, включаючи курс антибактеріальних препаратів.

На IV етапі дослідження було вивчено ефективність алгоритму ведення пацієнок з невідворотними пологами в перивібальний період. Для цього було проаналізовано динаміку показника ранньої неонатальної смертності в терміні 22-26 тижнів протягом 2012-2021 років, окресливши термін розродження, в якому виживання протягом 7 днів перевищує 50%. Визначений термін віабельності ліг в основу алгоритму, в якому жінкам з невідворотними пологами терміни, близькі до нього, пропонували вибір між виходжуванням недоношеного та паліативною допомогою. Протягом 2022- 2023 було проаналізовано структуру причин розродження в перивіабельні терміни – спонтанний початок ПП, ПРПО або тяжка прееклампсія. Проведено порівняння частоти відмови від виходжування новонародженого, а також вплив відмови на показник ранньої неонатальної летальності та психологічне відновлення пацієнтки. В подальшому вивчено вплив запропонованої програми комплексної реабілітації після репродуктивних втрат на частоту настання та виношування вагітності. Запропонована програма включає лабораторне обстеження з метою виявлення найбільш поширених причин невиношування - недостатності лютеїнової фази, вродженої та набутої тромбофілії, а також групову роботу родини з психологом. На цьому етапі вивчено вплив ДГМ на виживання екстремально недоношених нованороджених. Для цього проведено порівняння неонатальних показників - ранньої неонатальної та неонатальної смертності, частоти ускладнень,

притаманних екстремально недоношеним новонародженим – НЕК,БЛД, тривалість потреби в допоміжній вентиляції, тривалість парентерального годування, перебування у відділенні інтенсивної терапії та реанімації. Дані обчислено за 2020 рік, протягом якого було активно застосовано донорське грудне молоко для реалізації раннього початку вигодовування недоношених новонароджених. Для порівняння взято аналогічні дані 2019 року, коли ранній початок грудного вигодовування було можливо реалізувати лише після початку лактації у матері.

На V етапі проведено ретроспективне дослідження показників діяльності Перинатального центру м.Києва протягом 2012- 2021 року, тобто за час його існування. Дослідження включало етапи, які відповідали послідовності впровадження методик, покликаних удосконалити надання допомоги при передчасному розродженні. Методом регресивного лінійного аналізу вивчено динаміку неонатальних показників за вказаних період. Для аналізу взято поквартальні неонатальні показники – ранню неонатальну смертність, ПВК, НЕК, БЛД, ПВЛ, а також необхідність інвазивної та неінвазивної вентиляції у новонароджених гестаційним терміном 22 -34 тижнів за 2012-2022 рік.

2.2. Методи дослідження

На першому етапі для визначення ролі запальної реакції в патогенезі передчасної пологової діяльності було ретельно вивчено дані анамнезу 405 роділь з передчасними пологами в різні гестаційні терміни. Для оцінки особливостей анамнезу було проаналізовано дані обмінних карт вагітних (форма 113/0), історій вагітності та пологів (096/0).

Для оцінки рівня стресу пацієнткам запропоновано анкету Кеслера – тест для оцінки хронічного стресу (додаток В). Анкету пропонували для заповнення жінкам I та III груп при госпіталізації з причини ПРПО, II, IV групі та ГК при госпіталізації до пологової зали в першому періоді пологів. Анкета містить 10 питань, кожне з яких має 5 відповідей, кожна з яких оцінюють від 1 до 5 балів. Сумарна оцінка шкали від 1 до 19 балів свідчить про відсутність стресового розладу, від 20 до 24 балів – про легкий стрес, від 25 до 29 балів – про помірний стресовий розлад, 30 – 50 балів – про

тяжкий стресовий розлад. Всіх пацієнок першого етапу було розподілено залежно від кількості балів. При виборі цього методу обстеження враховано стан стресу жінок, госпіталізованих з причини, що несе загрозу здоров'ю їх дітей, втім анкету призначено для виявлення хронічного стресу, вона містить питання, що охоплюють період часу протягом останніх 30 днів, тобто періоду, що передував розвитку пологової діяльності.

Для визначення показників периферійної гемограми у вагітних набирали 5 мл, у нвонароджених – 2 мл венозної крові у вакутейнер з антикоагулянтом, вміст лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та тромбоцитів визначали методом поточної цитофлуориметрії на аналізаторі Sysnex реактивами того ж виробника, вміст гемоглобіну – фотометричним методом на тому ж аналізаторі.

Концентрацію С-реактивного білка визначали методом імунотурбодиметрії на аналізаторі Sysnex набором реактивів BioSystem (США). С- реактивний білок викликає аглютинацію частинок латексу, активність якої вимірюється турбодиметричним методом, що дозволяє кількісно оцінити вміст С- реактивного білка.

На першому етапі у всіх вагітних було визначено вміст про- та протизапальних цитокінів у амніотичній рідині (крім ГК), сироватці та цервікальному слизі (лише у вагітних II – IV груп). Зразки крові отримували з ліктьової вени при госпіталізації. Зразки крові та цервікального слизу у них взято при черговому відвідуванні лікаря за їх поінформованою згодою.

Оскільки нормальна концентрація прозапальних та протизапальних цитокінів має широкий діапазон, так для ІЛ-1 β - від 10 до 50 пг/мл, а для ІЛ-6 – від 5,0 до 50 пг/мл. Тому, підвищеною концентрацією ІЛ-1 та ІЛ-6 вважали значення показників більше 50 пг/мл, зниженою - значення показників ІЛ-1 нижче 10 пг/мл та ІЛ-6 - нижче 5,0 пг/мл.

Зразки амніотичної рідини для вивчення вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів, концентрації глюкози було взято у роділь з початком пологів на тлі ПРПО при їх госпіталізації або в момент констатації розриву обонок. Така умова забору має на меті максимально виключити вплив висхідного запального процесу на вміст

прозапальних чинників. Зразки пуповинної крові було отримано одразу по народженні, для цього з артерії пуповини набирали 5 мл крові в просиліковану пробірку, піддавали центрифугуванню.

У всіх вагітних було набрано зразок вагінальних виділень, наносили його на предметне скло, висушували, забарвлювали спочатку карболовим розчином «генціану фіолетового», а потім розчином Люголя. Забарвлені в такий спосіб препарати піддавали світловій мікроскопії (мікроскоп LED Micromed XS-5520, Україна) із збільшенням в 120 разів. Оцінено кількість лейкоцитів та злущених епітеліальних клітин (поверхневих та парабазальних), а також тип мазку за критеріями Хей-Айсон [126]. Для цього при дослідженні препарату вивчали кількість різних мікроорганізмів в полі зору – грам-позитивні палички (морфотип *Lactobacillus*), грам –негативні маленькі палички (морфотип *Bacteroides* або *G.vaginalis*), звивисті грам-негативні палички (морфотип *Mobiluncus*), грам-негативні та грам-позитивні коки, диплококи, мікроорганізми, схожі на *Trichomonas vaginalis*, «ключеві» клітини, псевдогіфи та бластоспори дріждеподібного гриба. Відповідно до розподілу виявлених представників мікрофлори зразку було надано оцінку ступеню виділень.

Ступінь 0 - при мікроскопії зразка виявляють лише епітеліальні клітини, зовсім не виявляють морфотипу *Lactobacillus*. Такий висновок супроводжує нещодавню антибіотикотерапію.

Ступінь 1 (нормальний) – за якого в зразку домінують морфотипи *Lactobacillus*

Ступінь 2 (проміжний) – за якого в зразку виявляють змішану мікрофлору з деякою кількістю лактобацил та морфотипами *Mobiluncus* або *Gardnerella* або

Ступінь 3 (бактеріальний вагіноз) – в зразку домінують морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, виявляють ключові клітини.

Ступінь 4 (аеробний вагініт) – в зразку виявляють грам –позитивні та негативні коки, без морфотипу *Lactobacillus*.

На I етапі у всіх пологах після народження посліду відбирали фрагмент амніотичної оболонки розмірами 5x5 см, а також фрагмент тканини плаценти розмірами 5x5 см. Імуногістохімічним методом в зразках плаценти визначали наявність фактору проліферації Ki-67. Для цього відібрані зразки було зафіксовано

формаліном та сформовано в парафінові блоки. Зрізи було виготовлено з відібраних блоків тканини, фіксованих формаліном і залитих парафіном. Фарбування проводилося автоматично за допомогою клінічно валідованої системи виявлення DAKO Cytomation EnVision+ (Glostrup, Данія). В подальшому зрізи депарафінізували, повторно гідратували та обігрівали в мікрохвильовій печі в цитратному буфері (рН 6,0) і використовували для пошуку антигену. Первинне антитіло (моноклональні антитіла в розведенні 1:100 виробництва Pharmingen, США) застосовано в інкубації протягом 30 хв. Позитивним результатом тесту було поява коричневого забарвлення ядра, для антигену проліферації Ki-67 плаценти було розподілено виявленням ознаки в дистальних, проксимальних та базальних ворсинах.

В 10 плацентах кожної групи визначено вміст цитокератину 18 (моноклональні антитіла в розведенні 1:50 виробництва Vector lab, США), в зразках амніотичної оболонки - віментину (моноклональні антитіла виробництва Vector lab, США). Позитивним результатом тесту було поява коричневого забарвлення ядра, для антигену проліферації Ki-67 плаценти було розподілено виявленням ознаки в дистальних, проксимальних та базальних ворсинах. Експресію цитокератину та віментину в клітинах синцитію та амніону в умовних одиницях (ум.од. св) порівняно між групами.

У всіх новонароджених цього етапу проаналізовано частоту основних неонатальних ускладнень залежно від наявності СФЗВ, критерієм якого був вміст ІЛ-6 в пуповинній крові понад 11 pg/ml [168]. Критерієм для встановлення діагнозу БЛД були необхідність отримання концентрації кисню у суміші, що вдихається, понад 21%, понад 28 від народження та (або) продовження такої необхідності після досягнення 36 тижнів умовного гестаційного терміну (Національний інститут дитячого здоров'я та розвитку людини).

Тяжкість ПВК було визначено за даними нейросонографії: I ступінь констатували за наявності крововиливу, обмеженого гермінативним матриксом, II- за поширення крововиливу за межі гермінативного матриксу в шлуночок, але без його дилатації, III – за поширення крововиливу до шлуночку головного мозку, що призводить до його дилатації, IV – за поширення крововиливу в паренхіму мозку.

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою t-критерію Стьюдента (для визначення відмінностей частоти кожного явища в групі, $p \leq 0,05$ свідчило про вірогідність відмінностей) та методу Шапіро-Уїлка (для оцінки статистичної відмінності розподілу груп за ознакою, $p \leq \alpha_2$ свідчило про нерівномірність розподілу).

Для виявлення зв'язку між явищами застосовано метод кореляції Спірмана. Так, обчислено коефіцієнт кореляції між амніотичною концентрацією СІЛП та пуповинним вмістом ІЛ-6. Для виявлення прогностичного значення показника периферійної крові матері щодо розвитку СФЗВ обчислено коефіцієнт кореляції між пуповинним вмістом ІЛ-6 та вмістом лейкоцитів та паличкоядерних форм нейтрофілів, С-реактивного білка, прокальцитоніну, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8. Аналогічно обчислено коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та запальними маркерами амніотичної рідини – концентрації глюкози, СІЛП, ІЛ 1 β , ІЛ 6, ІЛ 8 в I та III групах, в також між вмістом ІЛ 1, ІЛ6, ІЛ 8 та СІЛП та пуповинною концентрацією ІЛ -6 в групах II та IV. Для визначення прогностичного значення материнських лабораторних показників щодо інфікування недоношеного новонародженого обчислено показники кореляції між С-реактивним білком та лейкоцитозом периферійної крові новонародженого та вмістом лейкоцитів, паличкоядерних форм нейтрофілів, С- реактивного білка та прокальцитоніну, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ – 8, СІЛП в сироватці матері та ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, СІЛП, глюкози в амніотичній рідині.

Для оцінки впливу факторів ризику, пов'язаних з реалізацією пологової діяльності в різні гестаційні терміни було застосовано чотирьохформатну таблицю сполученості.

Для визначення сили зв'язку між змінними було використано відношення шансів (OR - odds ratio), яке розраховувалося розподілом шансів настання захворювання у осіб з впливом, на шанси настання події у осіб без впливу. При цьому якщо значення відношення шансів перевищувало значення 1, а також 95% довірчий інтервал не включав 1, то фактор впливу вважався таким, який статистично значимо на рівні 0,05 збільшує шанс настання прогнозованої події.

Для прогнозування ПП було вивчено діагностичної інформативності комплексу ознак, що використовувалися у прогнозуванні фізіологічних своєчасних пологів для двох пар груп:

1. Група I – Група контролю.
2. Група II – Група контролю.

Як навчальна вибірка використовувалися дані 32 пацієнтів для кожної з пар, для 140 виявлених анамнестичних та лабораторних ознак обчислювалось значення інформативності. У такий спосіб було виділено найбільш інформативні з погляду диференціальної діагностики по сім ознак для кожної з груп порівняння Система бального прогнозування здійснювалася на 20 спостереженнях у пацієнтів із групи I та на 20 спостереженнях у пацієнтів групи II. Вагові характеристики ознак, що характеризують фізіологічні своєчасні пологи, оцінювали на підставі суми набраних балів.

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу ймовірності фізіологічних своєчасних пологів для групи 2 (так як для групи 1 результати достовірно не відрізнялися, то модель тут і далі показано для групи 2):

$$y = 1 - e^{-0,000489 \cdot x^{2,5398}}$$

де y — ймовірність фізіологічних своєчасних пологів, а x — сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i, \text{ де } n - \text{кількість ознак, } k_i - \text{інформативність ознаки, } x_i - \text{коефіцієнт}$$

ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, формула для визначення x може бути представлена так:

$$x = 4,33 \cdot x_1 + 3,81 \cdot x_2 + 3,54 \cdot x_3 + 4,38 \cdot x_4 + 2,99 \cdot x_5 + \\ + 2,72 \cdot x_6 + 3,24 \cdot x_7$$

Рівень значимості моделі високий: $R=0,975$.

Методом лінійної регресії вивчено динаміку неонатальних показників, а також вплив на цю динаміку двох впроваджених технологій – ІМТ 2014 року та методики стабілізації новонародженого на пуповині, що пульсує, в 2016 році. Таким чином було сформовано 3 часових періоди- 2012-2013 рр, 2014- 2015 рр та 2016- 2022 рр. в кожному періоді було взято для аналізу квартальні значення – П1 -8 кварталів, 2 – 8 кварталів, П3 – 28 кварталів. Для кількісних показників представлено середнє значення (M) та стандартне відхилення ($\pm SD$). Для порівняння медіан 3 виборок (відповідно періодам) використано критерій критерій Крускала-Уолліса. Апостеріорні порівняння проведені за критерієм Данна.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

ЗАПАЛЬНА РЕАКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

3.1. Особливості анамнезу роділь з дуже ранніми передчасними пологами

ПП є результатом багатофакторного процесу, на час та механізм розвитку передчасної пологової діяльності впливає безліч чинників, від анамнестичних рис вагітної та генетичних особливостей плода до соціально-економічних факторів та шкідливостей довкілля.

Однією з перших рис пацієнтки, на яку звертають увагу, є її вік. Саме з віком пов'язано накопичення соматичних та психологічних розладів, репродуктивних втрат, що з боку матері впливають на виношування вагітності.

Середній вік пацієнток відрізнявся в групах з різним гестаційним терміном – в групі I він склав $27,6 \pm 3,4$ роки, в групі II – $28,7 \pm 4,6$ років, в групі III – $36,2 \pm 4,7$ років, в групі IV $40,1 \pm 4,6$ років, в групі контролю – $34,2 \pm 3,3$ роки. Таким чином, групи дуже ранніх ПП відрізнялись від ГК більш молодим віком ($p < 0,05$ для груп I та II), а групи III та IV – навпаки більш старшим віком ($p < 0,05$ для обох порівнянь).

Таким чином, серед роділь з дуже ранніми ПП переважали жінки віком 25- 34 років (63,4% в групі ПРПО та 63,7% - спонтанної пологової діяльності до 28 тижнів). Крім того, майже кожна п'ята жінка цих груп були віком 18-24 років. Водночас понад третини пацієнток групи ПП після 28 тижнів мали вік від 35 до 40 років, і саме в цих групах спостерігали найбільшу частку жінок віком старших 40 років.

Тобто однією з перших рис, які виявились притаманними дуже раннім ПП, був молодий вік породіль. Це можна пояснити більшою поширеністю захворювань, що передаються статевим шляхом, неспецифічних запальних захворювань статевих органів.

Розподіл роділь з передчасними пологами за віком

Вік	Групи				
	I (n=101) ^{α£}	II (n=102) ^{α£}	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Менше 18 років	2 (2,0%)	1 (1,0)	1 (1,0)	-	-
18- 24 років	20 (19,8%) ^{*°}	21 (20,6%) ^{*°}	10 (10,0%)	12 (11,8%)	5 (8,3%)
25- 34 років	64 (63,4%) [°]	65 (63,7%) [°]	45 (45,0%)	40 (39,2%)	30 (50,0%)
35-40 років	12 (11,9%) ^{*°}	14 (13,7%) ^{*°}	39 (39,0%)	43 (42,2%)	21 (35,0%)
Старші 40 років	1 (1,0%) [°]	1 (1,0%) [°]	5 (5,0%)	7 (6,8%)	4 (6,7%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

Для оцінки поширеності запальних процесів мало значення також вивчення соціального статусу роділь (таблиця 3.2).

Розподіл роділь з передчасними пологами не виявив істотних відмінностей між групами з різним гестаційним терміном початку пологової діяльності. Переважання студенток в групах дуже ранніх ПП може бути поясненим більш молодим віком жінок цих груп – 15,8% в групі I та 14,7% в групі II, в групах ПП -3,0% та 3,9%, 8,5% - в ГК.

Натомість військовослужбовиць було значно більше в групах ПП від 28 до 34 тижнів (15,0% та 19,6%). Цій фаховій категорії в історичних реаліях України властивим є найбільший рівень стресу, і саме його можна вважати одним з чинників передчасної пологової діяльності в ці гестаційні терміни, що є значно більшим, ніж в ГК, де кожна десята пацієнтка була військовою. Натомість в групах дуже ранніх ПП лише та 3,0% та 2,9% пацієнток належали до цієї стресової фахової групи.

Розподіл роділь з передчасними пологами за видом діяльності

Вид діяльності	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Не працюють	10 (9,9%)	12 (11,8%)	14 (14%)	12 (11,8%)	7 (11,7%)
Студентки	16 (15,8%)*	15 (14,7%)*	3 (3%)	4 (3,9%)	5 (8,3%)
Військові	3 (3,0%)*°	2 (1,9%)*°	15 (15,0%)*	20 (19,6%)*	6 (10,0%)
Службовиці	18 (17,8%)	18 (17,6%)	20 (20,0%)	19 (18,6%)	10 (16,7%)
Промисловість	14 (13,9%)	17 (16,7%)	14 (14,0%)	13 (12,7%)	10 (16,7%)
Приватні підприємці	16 (15,8%)	14 (13,7%)	14 (14,0%)	16 (15,7%)	9 (15,0%)
Сфера обслуговування	12 (11,9%)	14 (13,7%)	13 (13,0%)	11 (10,8%)	8 (13,3%)
Інше	12 (11,9%)	9 (8,8%)	7 (7,0%)	7 (6,8%)	5 (8,3%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Для підтвердження припущення про роль стресу в групах III з різним гестаційним терміном всім роділлям було запропоновано анкету Кеслера, призначену для оцінки хронічного стресу. Результати розподілу роділь за вираженістю хронічного стресу наведено у таблиці 3.3.

Розподіл роділь з передчасними пологами за рівнем хронічного стресу

Рівень стресу	Групи				
	I (n=101) ^{α£}	II (n=102) ^{α£}	III (n=100) ^α	IV (n= 102) ^α	ГК (n=60)
1-19 балів	50 (49,5%) ^{*°}	56 (54,9%) ^{*°}	13 (13,0%) [*]	11 (10,8%) [*]	20 (33,3%)
20-24 балів	35 (34,7%)	32 (31,4%)	20 (20,0%)	23 (22,5%)	22 (36,7%)
25-29 балів	10 (9,9%)	8 (7,8%)	45 (45,0%) [*]	44 (43,1%) [*]	12 (20,0%)
30 – 50 балів	6 (5,9%) [°]	6 (5,9%) [°]	22 (20,0%)	24 (23,5 %)	6 (10,0%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

Розподіл показав, що серед жінок з нормальними фізіологічними пологами близько 10% зазнали важкого стресу протягом останнього місяця вагітності. Трохи більше третини з них (36,7%) мали слабкий рівень хронічного стресу. Це можна пояснити хвилюваннями з приводу пологів, що наближаються, переживаннями за здоров'я дитини.

В групах ПП в гестаційні терміни 28-34 тижнів лише 13,0% в групі III та 10,8% в групі IV продемонстрували відсутність стресу протягом останнього тижня перед пологами. Майже кожна друга роділья цих груп в процесі опитування продемонструвала помірний рівень стресу, ця частота є значно більшою, ніж в ГК (20,0%), тобто можна сказати що хронічний стрес є потужним фактором ризику ПП в терміні 28-34 тижнів.

Натомість в групах дуже ранніх ПП більше половини роділь при опитуванні продемонстрували відсутність хронічного стресу. Це можна пояснити меншою

тривалістю вагітності у них (це групи пологів до 28 гестаційних тижнів). Високий рівень стресу зазначили по 5,9% роділь груп I та II, помірний – 9,9% та 7,8% відповідно, що значно менше частоти цього явища навіть в ГК. З цього можна підсумувати, що хронічний стрес не відіграє такої ролі в патогенезі дуже ранніх ПП.

Питання планування сім'ї зберігає свою актуальність в наш час. На жаль, ідеального методу контрацепції, що б забезпечував повноцінне запобігання незапланованій вагітності без впливу на репродуктивне здоров'я. Зокрема, деяким методам контрацепції є властивим потужний вплив на біоценоз піхви, що провокує або зменшує резистентність до розвитку запальних захворювань.

Методи контрацепції, що їх переважно застосовували породіллі першого етапу дослідження, наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Методи контрацепції, що їх переважно застосовували роділлі першого етапу дослідження

Метод контрацепції	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Не застосовували	12 (11,9%)	14 (13,7%)	13 (13,0%)	10 (9,8%)	8 (13,3%)
Бар'єрна контрацепція	46 (45,5%) [°]	44 (43,1%) [°]	24 (24,0%)	27 (26,5%)	18 (30,0%)
Комбіновані оральні контрацептиви	30 (29,7%) [°]	30 (29,4%) [°]	50 (50,0%)	51 (50,0%)	24 (40,0%)
Спермициди	4 (5,9%)	6 (5,9%)	7 (7,0%)	5 (4,9%)	4 (6,7%)
Внутрішньо-матковий контрацептив	7 (6,9%)	6 (5,9%)	4 (4,0%)	6 (5,9%)	4 (6,7%)
Інші	3 (3,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	3 (2,9%)	2 (3,3%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Єдиною відмінністю, яку було виявлено між групами за обраними ними методами контрацепції, є популярність комбінованих оральних контрацептивів. Їх поширеність в групі ПП в терміні 28-34 тижнів була значно більшою, ніж в групах дуже ранніх ПП (50% проти 27,9% та 29,4%). Особливість дії комбінованих оральних контрацептивів пов'язана із зміною естрогенової насиченості епітелію піхви, що неодмінно збільшує ризик запальних захворювань піхви та її дисбіозу.

Складно оцінити можливий зв'язок між застосуванням сперміцидів та ризиком розвитку передчасної пологової діяльності – їх популярність нині є дуже низькою серед жінок, як основних, так і контрольних груп. Так само, не можна виключити значення внутрішньоматкового контрацептиву для змін, що сприяють передчасній пологовій діяльності, оскільки поширеність цього методу була низькою в усіх групах обстежених.

Частоту запальних захворювань піхви та іншої гінекологічної патології, у тому числі, захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) у пацієток першого етапу показано в таблиці 3.5.

ЗПСШ є епідемією сучасності, швидко поширюючись серед населення репродуктивного віку. Цій групі інфекцій властива схильність до бідної клінічної картини з одночасною здатністю сильної, а часом і неадекватної стимуляції прозапальної ланки імунного гомеостазу. Через загальну значну поширеність ЗПСШ, очікуваною було їх висока частота навіть в групі нормальних своєчасних пологів – кожна третя вказувала на наявність одного або кількох епізодів інфекцій цієї групи.

В групах ПРПО більше ніж половина роділь вказувала на інфекції з групи ЗПСШ в анамнезі – 52,4% в I групі та 54,0% - в III. Можна припустити, що стимуляція локального імунітету, у тому числі – цервікального слизу, навіть після санації інфекційного процесу, відіграє роль у ПРПО. В групі спонтанної передчасної пологової діяльності на тлі інтактних мембран в терміні 28-34 тижнів 32,4% вказували на ЗПСШ в анамнезі, тобто не більше, ніж пацієтки ГК. Натомість групу дуже ранніх ПП відрізняла саме менша, ніж в усіх інших групах частота таких інфекцій - 12,7%.

Кандидозний вульвовагініт належить до визнаних чинників ризику як ПРПО, так і спонтанного початку пологової діяльності на тлі інтактних мембран. За рахунок глибокого ураження слизової піхви, запальний процес, спричинений кандидами, значно порушує нормальний склад мікрофлори та, таким чином – нормальний баланс про- та протизапальних чинників.

Таблиця 3.5

Запальні захворювання статевих органів у роділь з передчасними та нормальними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
ЗПСШ	53 (52,4%)*	13 (12,7%)°	54 (54,0%)*	39 (38,2%)	19 (31,7%)
Кандидозний вульвовагініт, що рецидивує	13 (12,7%)°	14 (13,7%)°	47 (47,0%)*	45 (44,1%)*	7 (11,7%)
Бактеріальний вагіноз, що рецидивує	47 (46,5%)	37 (36,3%)	7 (7,0%)	7 (6,9%)	4(6,7%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Рецидивування кандидозного вагініту є наслідком поєднаних гормональних та імунних зрушень, таке явище є властивим більшою мірою пацієнткам з ПП в терміні 28- 32 тижнів- 47,0% в групі ПРОПО та 44,7% - в групі початку пологів на тлі інтактних оболонок. В групі здорових породіль скаргу на рецидивування кандидозного вульвовагініту частіше 3 разів на рік мали лише 11,7% пацієнток. Звертає на себе увагу частота кандидозного вульвовагініту, що рецидивує, в групі дуже ранніх ПП з інтактними мембранами - 13,7%, тобто не більше, ніж в ГК. Слід звернути увагу на частоту кандидозного вагініту у жінок з ПРПО в терміні 22-28

тижнів – 12,7%, тобто цей інфекційний чинник не можна вважати патогенетичним для розриву оболонок при екстремально недоношеній вагітності.

Бактеріальний вагіноз під час вагітності є доведеним патогенетичним чинником як ПРПО, так і спонтанної пологової діяльності. Описано механізми розм'якшення амніотичних мембран та зменшення еластичності колагенових волокон шийки матки. В групах дуже ранніх ПП частота бактеріального вагінозу, що рецидивував до вагітності, сягала 46,7% у жінок з ПРПО та 36,3% - у роділь з інтактними оболонками. Серед здорових роділь лише 6,7% вказували на повторення симптомів бактеріального вагінозу частіше 3 разів на рік до настання вагітності, не більше 7% жінок з груп ПП між 28 та 34 тижнями вказували на цю анамнестичну ознаку. Попри класичне визначення бактеріального вагінозу, як інфекційного захворювання піхви, що не супроводжується запальним процесом, патогенетичні впливи його пов'язано з підвищеннями запальної активності слизової цервікального каналу.

Непліддя є вагомою проблемою сучасності, поширеність його в світі вже перевищила 10%. З огляду на гетерогенність цієї патології, було проведено аналіз поширеності не лише ненастання вагітності в цілому, але і основних її причин та спроб лікування, результати якого наведено в таблиці 3.6.

Серед пацієнток I та II груп значно більшою, ніж в ГК та в групах ПП в терміни 28-34 тижнів була частка жінок з ендокринним непліддям (12,9% в групі I та 112,8% в групі II, в решті груп не більше 6%). Порушення овуляції, що лежить в його основі, призводить не лише до гормональної десинхронізації, яку можна корегувати екзогенним прогестероном, але і до порушення необхідного спочатку для запліднення та імплантації, а потім для нормального прогресування вагітності балансу цитокінів на рівні хоріону, що формується.

Натомість в групах ПП між 28 та 34 тижнем частіше бачимо жінок з трубно-перитонеальним генезом непліддя. Порушення фертильності в таких випадках є спричиненим порушенням прохідності труб за рахунок септичного (запальні захворювання органів малого тазу) або асептичного запального процесу (ендометріоз) в очеревині.

Репродуктивна функція у роділь з передчасними та нормальними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Непліддя ендокринного походження	13 (12,9%)*	12 (11,8%)*	6 (6,0%)	5 (4,9%)	3 (5,0%)
Непліддя тубо-перитонеального походження	6 (5,9%) [°]	7 (6,7%) [°]	29 (29,0%)	28 (27,5%)	2 (3,3%)
Невдалі спроби ДРТ	13 (12,8%)*	14 (13,7%)*	5(5,0%)	4 (3,9%)	2(3,3%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Майже кожна третя пацієнтка III та IV груп мала вказівку непліддя такого походження, тобто мала прогностичні чинники запального механізму передчасної пологової діяльності. Роділлі з дуже ранніми ПП вказували на неплідність такого походження не 5,9 та 6,7%, не частіше, ніж роділлі ГК (3,3%).

ДРТ останніми роками набувають все більшої поширеності, удосконалюється їх техніка та підвищується ефективність. Невдалі спроби їх застосування можуть мати причину як в якості зародку, який імплантують, так і в неповноцінності ендометрію. Такі спроби запліднення без результату у вигляді вагітності були у всіх групах роділь, але лише в I групі – 13,8% та в II- в 12,7%, в решті груп на таку особливість анамнезу вказували не більше 5% всіх роділь. Можна припустити, що саме пацієнтки з дуже ранніми ПП мають такі особливості ендометрію, що перешкоджають нормальній імплантації та нормальному імунному балансу прозапальних та протизапальних цитокінів, необхідних для повноцінного розвитку вагітності.

Пухлини та передпухлинні стани жіночих статевих органів також чинять вплив на виношування вагітності, їх поширеність серед роділь першого етапу дослідження наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Пухлинні та передпухлинні стани у роділь з передчасними та нормальними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Фонова патологія шийки матки	19 (18,8%)	24 (23,5%)	20 (20,0%)	21 (20,6%)	11 (18,3%)
Ранні цервікальні ураження	24 (23,7%) ^{°*}	27 (26,4%) ^{°*}	10 (10,0%)	9 (8,8%)	6 (10,0%)
Ексцизійне лікування патології шийки матки	7 (6,9%) [°]	6 (5,9%) [°]	24 (24%)*	29 (28,4%)*	7 (11,7%)
Пухлини матки	7 (6,9%)	4 (3,9%)	4 (4,0%)	5 (4,9%)	3 (5,0%)
Ендоскопічне втручання в порожнину матки	17 (16,8%) [°]	20 (19,6%) [°]	5 (5,0%)	8 (7,8%)	6 (10,%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Між групами не було відмінностей в частоті фонової патології шийки матки – кожна п'ята з пацієток мала вказівку на ектопію цервікального епітелію. На відміну від доброякісних змін, частота ранніх цервікальних уражень була різною в групах. До ранніх цервікальних уражень відносять інтраепіталіальні ураження легкого та важкого ступеню, виявлені при цитологічному дослідженні. Такі зміни в анамнезі було виявлено у 23,7% пацієток I та у 26,4% - II групи, в решті груп – не більше 10%, що відповідає показнику української популяції. Атипові зміни цервікального епітелію супроводжуються значними зрушеннями локального імунітету, зростанням його запальної ланки зокрема, що є патогенетичним чинником передчасної пологової

діяльності, ІЦН зокрема. Можна сказати, що ранні цервікальні ураження є фактором ризику дуже ранніх ПП (ВР 2,38 з 0,96% довірчим інтервалом).

Методи лікування ранніх цервікальних уражень поділяють на деструктивні та ексцизійні, перші обмежуються лише деструкцією поверхневих шарів епітелію, інші передбачають видалення фрагменту тканини з подальшим гістологічним дослідженням. Така маніпуляція невідворотно супроводжується зміною властивостей шийки матки, у тому числі – необхідних для нормального виношування вагітності. В групах ПП в термінах 28-34 тижнів вказівка на такі методи лікування патології шийки матки була у 24% та 28,4% жінок, що статистично більше групи контролю (11,7%). Натомість пацієнтки з дуже ранніми ПП мали вказівку на такі втручання значно рідше – 6,9% та 5,4%. Підсумовуючи, ранні цервікальні ураження напередодні вагітності за рахунок розладів локальної імунної відповіді є фактором ризику дуже ранніх ПП, а глибоке оперативне лікування їх до настання вагітності призводить до змін шийки матки, які сприяють ПП в більш пізні терміни.

Лейоміому матки (найбільш поширену пухлину жінок репродуктивного віку) з однаковою частотою було виявлено в усіх групах роділь, у тому числі – ГК.

Останніми десятиріччями все більшої поширеності набувають ендоскопічні втручання в порожнину матки, які проводять як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Вплив коагуляції на ендометрій та його віддалені наслідки ще є мало вивченим, однак не викликає сумнівів його поширеність та залучення базальних шарів, де, зокрема, локалізовано клітини місцевої імунної відповіді. Поширеність ендоскопічних методів втручання є значно більшою в групах дуже ранніх ПП - 16,8% в групі I та 19,6% в групі II, в той час в групі III – 5,0% та в групі IV – 7,8%. Можна припустити, що ендоскопічні втручання в порожнину матки є чинником ризику розвитку пологової діяльності в екстремально ранні терміни.

Вагомим фактором ризику більшості акушерських ускладнень є особливості перебігу попередніх вагітностей. Тому було проаналізовано розподіл роділь першого етапу за кількістю вагітностей та пологів, який наведено в таблиці 3.8.

Серед роділь з дуже ранніми ПП переважали першовагітні – 55,4% в групі ПРПО та 60,8% в групі інтактних амніотичних мембран (в групах ПП в 28-34 тижнів - 34,0%

та 35,3% відповідно). Це можна пояснити більш молодим віком пацієнок цих груп. За часткою першороділь групи дуже ранніх ПП не відрізнялись від контрольної групи (50,0%).

Таблиця 3.8

Репродуктивний анамнез роділь з передчасними та своєчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101) ^{α£}	II (n=102) ^{α£}	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Пологи					
Не мали пологів	60 (55,4%)	62 (60,8%)	34 (34,0%)	36 (35,3%)	30 (50,0%)
1 пологи	29 (19,8%) [°]	25 (24,5%) [°]	56 (56,0%)	59 (57,8%)	25 (41,7 %)
2 та більше пологів	12 (63,4%) [°]	15 (14,7%) [°]	10 (10,0%)	13 (12,7)	5 (8,3%)
Вагітності					
Не мали вагітностей	49 (48,6%)	43 (42,2%)	30 (30,0%)	35(34,3%)	16 (26,7%)
1 вагітність	39 (38,6%)	34 (33,3%)	38 (38,0%)	38 (37,3%)	30(50,0%)
2 та більше вагітностей.	23 (22,7%)	25 (24,5%)	32 (32,0%)	29 (28,4%)	14 (23,3%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

В групах III від 28 до 34 тижнів більшість жінок мала щонайменше одні пологи в минулому (56,0% в III групі та 57,8% - в IV), що значно більше, ніж в I та II групах.

Водночас, між групами не було відмінностей в розподілі за кількістю вагітностей не виявлено, тобто першороділлі I та II групи значно частіше мали перервані вагітності. Однією з причин цього може бути невиношування вагітності на малих термінах, частоту якого було проаналізовано в рамках вивчення репродуктивного анамнезу (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

Репродуктивний анамнез роділь з своєчасними та передчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	ГК (n=60)
Мимовільний викидень до 12 тижнів	7 (6,9%)	8 (7,8%)	9 (9,0%)	8 (7,8%)	4 (6,7%)
Аборт, що не відбувся	4 (4,0%)	6 (5,9%)	6 (6,0%)	5 (4,9%)	3 (5,0%)
Мимовільний викидень між 12 та 22 тижнями	2 (2,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	1 (1,7%)
Штучне переривання вагітності методом кюретажу	11 (10,9%)*	15 (14,7%)*	3 (3,0%)	4 (4,0%)	5 (8,3%)
Штучне переривання вагітності медикаментозним методом	4 (4,0%) ^o	3 (3,0%) ^o	16 (16,0%)*	13 (12,7%)*	5 (8,3%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

^o – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Частота репродуктивних втрат до настання віабельного терміну була однаковою у всіх обстежених група. На популяційному рівні відомою частотою втрат вагітності є близько 10%, щоправда не всі вони є зафіксованими за рахунок переїмплантаційних втрат. Мимовільні викидні та аборт, що не відбувся є проявом тромбофілічних станів, які можуть бути одним з патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

Крім мимовільних втрат в кожній групі були випадки штучного переривання вагітності, їх частота не мала статистичної значимості в групах. Важлива відмінність полягала у методі переривання вагітності, як за бажаннями жінки, так і з причини її втрати. На сучасному етапі при перериванні вагітності перевагу віддають медикаментозному методу, що дозволяє уникнути травмування цервікального каналу та ендометрію. Втім жінки з дуже раннім ПП частіше вказували на інструментальний метод переривання вагітності – 10,9% жінок з ПРПО та 14,7% жінок з початком пологової діяльності на тлі інтактних мембран. Механічні втручання в порожнину матки з травмуванням ендометрію можуть порушувати його запальний статус, що сприяє передчасній пологовій діяльності в екстремально недоношені терміни.

В репродуктивному анамнезі роділь з ПП в різні гестаційні терміни між групами було виявлено відмінності. В першу чергу вони стосувались ПП в попередніх вагітностях – таку особливість анамнезу мали 22,7% жінок III групи та 25,0% - IV. В решті груп частота ПП не більше, ніж в українській популяції 5%. Тут варто звернути увагу, що роділлі з дуже ранніми ПП не мають в переважній більшості випадків провідного традиційного фактору ризику - лише по 3 роділлі в кожній групі, що значно зменшує можливості прогнозування цієї патології (таблиця 3.10).

ПРПО в екстремально недоношені терміни було зафіксовано лише у однієї пацієнтки групи I, тому не можна говорити про прогностичне значення цього ускладнення вагітності. Натомість ПРПО в інтервалі 28- 34 тижнів мало місце частіше в усіх групах, в 4,9% та 5% роділь з дуже ранніми ПП, але в 18,1% та 19,4% роділь з ранніми ПП. В групі фізіологічного перебігу вагітності лише 6,7% роділь вказували на таке ускладнення попередньої вагітності. ПРПО при недоношеній вагітності можна вважати чинником ризику ПП, але не в екстремально недоношені терміни.

ІЦН як причину передчасного розродження в популяції спостерігають в 3-5%, тобто вона супроводжує кожні треті ПП. Приблизно такий розподіл було виявлено в ГК - з 4 жінок, що мали ПП в минулому, 1 вказала, що причиною їх була ІЦН, частота цього явища в попередніх вагітностях 3,3%. В групах дуже ранніх ПП по 3 роділь мали вказівку на ПП в минулому, але по 2 з них були асоційованими з ІЦН. Недостатній розмір вибірки не дозволяє зробити коректного висновку про роль ІЦН

в передчасному попередньому розродженні з дуже ранніми ПП, але в цілому можна сказати, що частота цього явища в I та II групі не перевищує показник ГК (4,9% та 5% відповідно проти 3,3%).

Таблиця 3.10

Ускладнення попередніх вагітностей у роділь з своєчасними та передчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=41)	II (n=40)	III (n=66)	IV (n= 72)	ГК (n=30)
Дуже ранні ПП	1 (2,4%)	1 (2,5%)	-	-	-
ПРПО до 28 тижнів	1 (2,4%)	-	-	-	-
Ранні ПП	2 (4,9%) [°]	2 (5,0%) [°]	15 (22,7%)*	18 (25,0%)*	2 (6,7%)
ПРПО між 28 та 34 тижнями	2 (4,9%) [°]	3 (5,0%) [°]	12 (18,1%)*	14 (19,4%)*	2 (6,7%)
ЩН, що стала причиною ПП	2 (4,9%) [°]	2 (5,0%) [°]	10 (15,2%)*	11 (15,3%)*	1 (3,3%)
Легка преєклампсія	3 (7,3%) [°]	2 (5,0%) [°]	19 (28,8%)*	26 (36,1%)*	3 (10,0%)
Важка преєклампсія	-	-	1 (1,5%)	2 (2,8%)	-
ЗРП	1 (2,4%)	1 (2,5%)	2 (3,0%)	2 (2,8)	1 (3,3%)
Дистрес плода до пологів	1 (2,4%) [°]	2 (5,0%)	7 (10,6%)	6 (8,3%)	-
Дистрес плода в пологах	2 (4,9%) [°]	1 (2,5%) [°]	7 (10,6%)	7 (9,7%)	-
Кесарський розтин	5 (12,2%) [°]	6 (15,0%) [°]	22 (33,0)	24 (33,3%)	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Натомість в групах ранніх ПП частота ІЦН в попередніх вагітностях була значно більшою 15,2% серед роділь з ПРПО та 15,3% - серед роділь з пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран. Крім того, в групі ІІ з 15 жінок, що мали ПП в минулому, 10 асоціювали їх з ІЦН (66,7%).

В групі ІV з 18 жінок з ПП в минулому 11 мали діагноз ІЦН, тобто 61,1%. Якщо розглядати одну з причин ІЦН генетично обумовлену особливість сполучної тканини, що формує цервікальний канал, то вагоме патогенетичне значення це може мати лише для ПП в гестаційні терміні 28-34 тижнів, але не для дуже ранніх ПП.

Прееклампсія має в своєму походженні розлади плацентарного кровообігу, порушення балансу ангіогенних та антиангіогенних чинників. Прееклампсія має вагомий внесок в перинатальну смертність та неонатальну захворюваність, маючи здатність повторюватись в наступних вагітностях. Одним з потенційних чинників прееклампсії є стани надлишкового тромбоутворення, що відіграють роль в патогенезі інших акушерських ускладнень, передчасної пологової діяльності зокрема.

Легка прееклампсія ускладнювала не більше 5% попередніх вагітностей жінок ГК, що відповідає популяційним даним. Серед роділь з ПП згадка про прееклампсію в попередніх вагітностях мала різну поширеність, більшою – серед повторнороділь з ранніми ПП. 28,8% жінок з ПРПО в терміні 28-34 тижнів та 36,1% повторнороділь з пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран. Натомість повторнороділлі І та ІІ груп вказували на таке ускладнення лише в 7,3% та 5% відповідно, що є статистично вірогідно меншим, ніж у жінок з ранніми ПП.

Важкі форми прееклампсії є достатньо рідкісним явищем, розміри вибірки не дозволяють оцінити частоту такого ускладнення, на нього вказують поодинокі повторнороділлі з ранніми ПП.

Затримка росту плода (ЗРП) – ускладнення вагітності з досі остаточно невстановленою етіологією. Частота його в популяції, на щастя, не є високою, не більше 3-5%, що відповідає показнику ГК. В групах ПП частота цього ускладнення була так само спорадичною, її важко розглядати в якості прогностичного чинника дуже ранніх ПП зокрема.

Наступною виявленою відмінністю в репродуктивному анамнезі була частота дистресу плода, як в пологах, так і до початку пологової діяльності. Причини порушення кровопостачання плода можуть лежати в пуповинній оклюзії, так і в плацентарному кровоплині. Цьому можуть сприяти судинні чинники, що лежать в основі прееклампсії, затримки росту плода та передчасної пологової діяльності зокрема. Висока частота дистресу плода в попередніх вагітностях (від 8,3% до 10,6%) була властивою роділлям з ранніми ПП, але не з дуже ранніми ПП (не більше 2,5%). Лише в групі початку пологів на тлі інтактних мембран в екстремально недоношені терміни 5% повторнороділь вказували на дистрес плода в попередніх пологах або до початку пологової діяльності.

Таким чином, формування неповноцінного плацентарного кровообігу в попередній вагітності (ЗРП, прееклампсія, дистрес плода) є чинником ризику ранніх ПП, тобто в основі передчасної пологової діяльності в ці терміни може лежати неповноцінна материнська складова плацентації. Натомість такий чинник не був властивим дуже раннім ПП.

Варто відмітити частоту КР у роділь з різним гестаційним терміном ПП. До ГК свідомо відбирали жінок з спонтанним початком пологової діяльності та нормальним перебігом вагітності, тому туди не входили жінки, що мали в минулому КР. Натомість в групах ПП в 28-34 тижнів частота КР в минулому наближалась до популяційної в Україні - кожна третя жінка там мала абдомінальне розродження в попередгій вагітності. В групах дуже ранніх ПП частота КР в минулому була значно меншою – 12,2% та 15,0%. Таким чином, КР в попередніх пологах не має значення прогностичного чинника для ПП в дуже ранні гестаційні терміни.

На перебіг вагітності потужний вплив мають і соматичні захворювання, цей вплив реалізується як через підвищене навантаження враженого органу, через неможливість адаптації метаболізму до гестаційних змін, так і через підвищений прозапальний статус. Соматичну захворюваність, що супроводжується активацією запальної ланки імунітету, наведено в таблиці 3.11.

Пацієнтки з ПП в терміни 28-34 тижні частіше мали вказівку на вогнище хронічної інфекції - хронічний пієлонефрит та холецистит, та запальне ураження

шкіри. Настання вагітності на тлі активованої запальної ланки є чинником ризику домінування її в процесі виношування, що, за комбінації з іншими чинниками пологової діяльності, може мати результатом ПРПО або передчасне розродження.

Таблиця 3.11

Соматична захворюваність у роділь з передчасними та своєчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Хронічний пієлонефрит	2 (2,0%) [°]	4 (3,9%) [°]	18 (18,0%)*	15 (14,7%)*	4 (6,7%)
Хронічне обструктивне захворювання легень	-	-	2 (2,0%)	1 (1,0%)	-
Хронічний холецистит	2 (2,0%) [°]	1 (1,0%) [°]	17 (17,0%)*	9 (8,8%)	3 (5,0%)
Аутоімунні захворювання	3 (3,0%)	4 (3,9%)	4 (4,0%)	5 (4,9%)	3 (5,0%)
Дерматит	1(1,0) [°]	2(2,0%) [°]	13(13,0%)	10 (9,8%)	3 (5,0%)
Ожиріння	2 (2,0%) [°]	3 (3,0%) [°]	15 (15,0%)	11 (10,8%)	2 (3,3%)
Надлишкова вага	2 (2,0%) [°]	3 (3,0%) [°]	24 (24,0%)*	28 (27,4%)*	7 (11,7%)
Цукровий діабет	1 (1,0%) [°]	1 (1,0%) [°]	7 (7,0%)	9 (8,9%)	1 (1,7%)
Гіпертонічна хвороба	1 (1,0%) [°]	-	10 (10,0%)*	14 (13,7%)*	1 (1,7%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Натомість, роділлі з дуже ранніми ПП не мають такої анамнестичної особливості – частота хронічних запальних захворювань екстрагенітальних органів у них була швидше спорадичною, по 1- 2 пацієнтки. Це додаткове свідчення складності прогнозування дуже ранніх ПП, а також відсутності провідної ролі в їх патогенезі системного запального процесу.

Особливо варто відзначити частоту аутоімунних захворювань у роділь з передчасною пологовою діяльністю. Як бачимо з таблиці 3.11, поширеність вказівки на найбільш поширені аутоімунні захворювання була однаковою в усіх групах, включаючи групу фізіологічних пологів. Таким чином, попри вагомий внесок в розлади імунної системи, аутоімунні захворювання не є фактором ризику ПП. Це, так само як і стійку їх ремісію під час вагітності, можна пояснити наростанням протизапальної ланки імунітету на ранніх термінах вагітності.

Найбільш грізними захворюваннями сучасного світу є метаболічні розлади. Надлишкова вага тіла та ожиріння впливають на виношування вагітності і на гормональному рівні, і спричинюючи судинні розлади та, у тому числі – на рівні регуляції активності запального процесу. Серед роділь з ПРПО в терміни 28-34 тижнів частота ожиріння та надлишкової ваги склала 15,0% та 24,0% відповідно, а серед жінок з ранніми ПП на тлі інтактних мембран – в 11,8% та 27,4% відповідно. В ГК 3,3% роділь мали ожиріння та 11,7% - надлишкову вагу, тобто значно менше і ці метаболічні стани мають прогностичне значення для розвитку передчасної пологової діяльності. Натомість в групі ПРПО в екстремально недоношені терміни лише по 2 пацієнтки (2,0%) мали ожиріння та надлишкову вагу, в групі дуже ранніх ПП на тлі інтактних мембран – по 3 роділлі (3,3%). Така спорадична частота ожиріння та надлишкової ваги у жінок з ПП до 28 тижнів свідчить про те, що вони не є фактором ризику такого раннього початку пологової діяльності.

Цукровий діабет, що існував до настання вагітності, провокує різноманітні її ускладнення, найбільше пов'язані з судинними розладами. У жінок з дуже ранніми ПП така соматична патологія мала місце в поодиноких випадках, серед жінок з ПРПО від 28 до 34 тижнів – значно частіше 7,0%, що є і частіше, ніж у групі фізіологічних вагітностей. В групі ПП в ці терміни на тлі інтактних мембран 9,8%

роділь вказали на такий діагноз до настання вагітності. Таким чином, цукровий діабет можна вважати чинником, що збільшує ризик ПП, але не в екстремально недоношені терміни.

Гіпертонічна хвороба була присутня лише у одній пацієнтки з групи дуже ранніх ПП, в групах ранніх ПП ця патологія була більш поширеною - 10,0% в групі ПРПО та 13,7% в групі ПП на тлі інтактних мембран.

Таким чином, гінекологічний та соматичний анамнез роділь з ПП в і різні гестаційні терміни є різним. Пацієнткам з ПП в терміни 28-34 тижнів більш властивими є непліддя трубно-перитонеального походження, ексцизійне лікування шийки матки та кандидозний вульвовагініт, що рецидивує, а також екстрагенітальні захворювання, як запального походження, так і метаболічного. Натомість пацієнтки з дуже ранніми ПП частіше мали інструментальні втручання в порожнину матки, непліддя ендокринного походження, невдалі спроби ДРТ, ранні цервікальні ураження та бактеріальний вагіноз, що рецидивує, але переважно неускладнений соматичний анамнез.

3.2. Перебіг теперішньої вагітності у роділь з дуже ранніми передчасними пологами.

Перший триместр вагітності є надзвичайно відповідальним періодом, що охоплює імплантацію, плацентацию та формування органів та систем. Саме в першому триместрі оцінюють ризик розвитку акушерських ускладнень та розпочинають профілактичний вплив на нього.

Оскільки досить велика частка пацієток з ПП мали вказівку на непліддя в минулому, а деякі навіть на невдалі спроби ДРТ, було вивчено яка частина даних вагітностей настала за допомогою репродуктологічної допомоги. Результат такого аналізу наведено в таблиці 3.12.

В усіх групах ПП частота вагітностей, що настали шляхом застосування ДРТ, була однаковою, але більшою за показник ГК. Втім значно більш значимою була відмінність між групами за частотою різних методів ДРТ. Так, в групах дуже ранніх ПП переважна більшість пацієток мала перенос ембріону в натуральному циклі

(15,8% в групі ПРПО та 13,7% в- групі початку пологової діяльності на тлі інтактних мембран). З одного боку, невдачі таких спроб допоміжних репродуктивних технологій в групах дуже ранніх ПП можна пояснити переважанням ендокринного генезу неплідності у них, при якому через десинхронізацію овуляції та дозрівання ендометрію порушуються процеси імплантації. В цьому відіграють роль і запальні механізми, тому можна сказати, що вагітності, які настали за участі ДРТ в природніх циклах овуляції, частіше завершуються пологами в екстремально недоношені терміни.

Таблиця 3.12

ДРТ при настанні даної вагітності

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
ДРТ	18 (17,8%)*	17 (16,7%)*	16 (16,0%)*	18 (17,6%)*	4 (6,7%)
Перенос ембріону в натуральному циклі	16 (15,8%)*°	14 (13,7%)*°	5 (5,0%)	5 (4,9%)	2 (3,3%)
Перенос кріоембріону	2 (2,0%)	3 (3,0%)	11 (11,0%)*	13 (12,7%)*	2 (3,3%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Натомість, серед ранніх ПП домінували вагітності, що настали за допомогою переносу замороженого ембріону – 11,0% в III групі та 12,7% - в IV. Такий спосіб переносу ембріонів серед переваг має саме можливість підбору оптимального часу для імплантації, коли ендометрій є готовим до цього за всіма своїми властивостями, у тому числі – за необхідним балансом про – та протизапальних чинників.

Особливості перебігу першого триместру вагітності у роділь першого етапу дослідження наведено в таблиці 3.13.

Геморагічні виділення в першому триместрі вагітності можуть бути наслідком прогестеронової недостатності та відшарування хоріону через неповноцінне його формування. Таке ускладнення було досить поширеним у жінок з ПП, але між групами було виявлено відмінність в терміні цих кровотеч.

Таблиця 3.13

Ускладнення першого триместру вагітності у роділь із своєчасними та передчасними пологам

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Геморагічні виділення до 6 тижнів	3 (3,0%) [°]	4 (4,0%) [°]	18 (18,0%)*	21 (20,6%)*	3 (5,0%)
Геморагічні виділення між 6 та 12 тижнями	24 (23,8%)*	26 (25,5%)*	7 (7,0%)	6 (5,9%)	3 (5,0%)
Блювання понад 10 разів на добу	14 (13,9%)	17 (1,0%)	17 (17,0%)	18 (17,6%)	10 (16,7%)
Ультразвукові критерії ПЦН до 12 тижнів	2 (2,0%) [°]	2 (2,0%) [°]	13 (13,0%)*	14 (13,7%)*	3 (5,0%)
Підвищений ризик прееклампсії (за даними пренатального скринінгу)	7 (6,9%) [°]	9 (8,8%) [°]	23 (23,0%)*	27 (26,5%)*	5 (8,3)
Прийом аспірину	5 (5,0%) [°]	6 (5,9%) [°]	25 (25,0%)*	30 (29,4%)*	6 (10,0)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Пацієнтки, що мали пологи в гестаційні терміни 28-34 тижнів, частіше мали ознаки кровотечі на етапі імплантації, коли більш активною є прозапальна ланка імунітету, необхідна для подальшого прогресування вагітності. Скаргу на кровотечу

до 6 тижнів вагітності мали 18,0% жінок з ПРПО при ранніх ПП та 20,6% жінок з передчасною пологовою діяльністю від 28 до 34 тижнів вагітності на тлі інтактних оболонок. В решті груп таку скаргу мали не більше 5% пацієток. Натомість пацієткам з дуже ранніми ПП властивими були кровотечі на етапі плацентації, коли для нормального перебігу вагітності більш важливою є протизапальна ланка локального імунітету. Роділлі I групи в 23,4% мали скаргу на таку кровотечу, в групі II – 25,5%, в решті груп - не більше 7%.

Блювання як прояв раннього токсикозу є поширеним ускладненням вагітності, причини та механізм розвитку якого невідомі остаточно. Частота такого ускладнення є однаковою в усіх групах обстежених, тому не можна говорити про його вплив на термін передчасного розродження.

Діагностика ІЦН є можливою вже з першого триместру вагітності, особливо у жінок, що мали вже репродуктивні втрати. До діагностичних критеріїв належить вкорочення шийки матки менше 25 мм та лійкоподібне розширення цервікального каналу. Такі діагностичні ознаки значно частіше було виявлено в першому триместрі у жінок з ПРПО при ранніх ПП (13,0%) та у роділь з ранніми ПП на тлі інтактних мембран (13,7%). У роділь з дуже ранніми ПП частота проявів ІЦН склала лише 2%, що навіть менше, ніж в ГК (5%). З одного боку, це можна пояснити більшою частотою ексцизійного лікування уражень цервікального епітелію в цих групах, що призвело до змін структури тканини шийки матки. З іншого боку, це свідчить про неможливість прогнозувати саме дуже ранні ПП за таким фактором.

Одним з новітніх досягнень перинатальної допомоги стало прогнозування преєклампсії за опором маткових артерій, оцінених доплерометрично при проведенні першого пренатального скринінгу. В групах дуже ранніх ПП частота виявленого підвищеного ризику преєклампсії було виявлено в 6,9% (в групі ПРПО) та в 8,8% (в групі початку пологової діяльності на тлі інтактних амніотичних мембран), тобто не частіше, ніж в ГК (8,3%). Тобто перший триместр вагітності у роділь з дуже ранніми ПП не мав особливостей, які можна було б виявити. Натомість 23,0% роділь з ПРПО в терміні 28-34 тижнів та 26,5% з пологами в ці терміни на тлі цілих амніотичних мембран при проведенні першого пренатального скринінгу мали таку ознаку.

Останніми роками бачимо все більше даних про спільність патогенезу гіпертензивних розладів при вагітності та передчасної пологової діяльності, тому з виявленої закономірності можна зробити висновок про можливість прогнозування в такий спосіб і ПП, але не дуже ранніх ПП.

Прийом аспірину з першого або початку другого триместру вагітності є ефективним способом попередження розвитку та тяжкості прееклампсії. Оскільки в III та IV групах вагітності у було більш часто виявлено фактори ризику прееклампсії (анамнестичні та ультразвукові), то закономірно, що майже кожна третя з них мала таке призначення - 25,0% та 29,4% відповідно. Пацієнтки з дуже ранніми ПП приймали аспірин лише в 5,0%. Побіжно можна припустити, що в цілому прийом аспірину хоч і не попереджує ПП, але попереджує їх в екстремально недоношені терміни, але таке припущення вимагає іншого дизайну дослідження для підтвердження.

Перебіг другого триместру вагітності також мав певні особливості залежно від терміну ПП (таблиця 3.14).

Скарги на геморагічні виділення із статевих шляхів в другому триместрі вагітності трапляються значно рідше, ніж в першому. Їх причиною можуть бути як частове відшарування хоріону або пізніше плаценти, так і структурні зміни шийки матки, що лежать в основі формування ІЦН. Відшарування хоріону в такому терміні, крім потужної травми, може бути спричиненим системними змінами балансу про- та протизапальних чинників. Так само і формування неспроможності затульної функції шийки матки також має в основі порушення нормального співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами в тканині та слизовій шийки матки. Як видно з таблиці 3.12, явище вагінальної кровотечі в другому триместрі вагітності є значно більш поширеним у роділь з ранніми ПП – кожна десята пацієнтка обох груп цього гестаційного терміну вказувала на таке ускладнення між 12 та 24 тижнями. В групах дуже ранніх ПП лише 3% роділь мали таке ускладнення, так само, як і роділлі з фізіологічними своєчасними пологами. Такі відмінності, крім ще одного свідчення на користь складнощів прогнозування дуже ранніх ПП, кажуть про інші механізми

передчасної пологової діяльності, крім системні порушення балансу про- та протизапальних факторів.

Таблиця 3.14

Ускладнення другого триместру вагітності у роділь із своєчасними та передчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Геморагічні виділення	1 (1,0%) [°]	3 (3,0%) [°]	10 (10,0%)*	11 (10,8%)*	2 (3,3%)
Біль в нижніх відділах живота	4 (4,0%) [°]	6 (5,9%) [°]	17 (17,0%)	16 (15,7%)	3 (5,0%)
Ультразвукові критерії ІЦН в 18-20 тижнів	3 (3,0%) [°]	3 (3,0%) [°]	23 (23,0%)*	25 (24,5%)*	6 (10,0%)
Безсимптомна бактеріурія	9 (8,9%)	3 (3,0%) [°]	16 (16,0%)*	19 (18,6%)*	5 (8,3%)
Запалення сечовивідної системи	4 (4,0%) [°]	6 (5,9%) [°]	25 (25,0%)*	30 (29,4%)*	6 (10,0)
Гостре респіраторне захворювання	3 (3,0%)	5 (4,9%)	12 (12,0%)	11 (10,8%)	4 (6,7%)
Загострення вогнища хронічної інфекції	2 (2,0%)	2 (2,0%)	16 (16,0%)	14 (13,7%)	3 (5,0%)
Критерії преєклампсії	1 (1,0%) [°]	1 (1,0%) [°]	22 (22,0%)*	19 (18,6%)*	6 (10,0%)
Гестаційний цукровий діабет	4 (4,0%) [°]	3 (3,0%) [°]	19 (19,0%)*	21 (20,6%)*	3 (5,0%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Біль в нижніх відділах живота в другому триместрі вагітності пов'язують з загрозою її переривання або хибними переймами, тобто в більш звичному лікарям розумінні – загрозою ПП. Виключення інших причин больового синдрому дозволяє визначити скоротливу активність матки причиною таких скарг. У разі відсутності змін в шийці матки, розриву плодових оболонок, ці скарги переважно минають не переростаючи в пологову діяльність. Але дані, наведені в таблиці 3.12., свідчать про те, що більш поширеним таке явище було в групах ранніх ПП – 17,0% у жінок з ПРПО та у 15,7% жінок з початком пологової діяльності на тлі інтактних мембран.

Ще одним визнаним чинником ризику ПП є безсимптомна бактеріурія, що на 10-20% підвищує ймовірність розвитку передчасної пологової діяльності. Механізмом такого зростання є активація системної запальної реакції. 8,3% жінок контрольної групи мали виявлений в першому триместрі ріст умовно - патогенної чи патогенної мікрофлори у зразку сечі. Проте серед роділь з ранніми ПП така вказівка була значно частішою - 16,0% в групі ПРПО та 18,6% - в групі пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. Всі пацієнтки отримали курс антибактеріальної терапії, але стимуляція прозапальної реакції до лікування могла бути достатньою. Така закономірність не є новою, втім звертає на себе увагу частота безсимптомної бактеріурії у роділь з дуже ранніми ПП - в групі початку пологів на тлі інтактних мембран взагалі статистично незначимі 3%, в групі ПРПО - подібна до групи контролю частота 8,9%. Таким чином, відсутні підстави говорити про прогностичне значення позитивних результатів бактеріологічного дослідження сечі щодо дуже ранніх ПП, так само як і про роль системної запальної реакції в патогенезі передчасної пологової діяльності в ці терміни.

Аналогічне пояснення має виявлена тенденція до зростання частоти запальних захворювань сечовивідної системи, гострих респіраторних інфекцій та загострень хронічних запальних захворювань. Збільшення частки таких станів прозапальної активності в групах ранніх ПП не має статистичної значимості, проте в групах дуже ранніх ПП такої тенденції не виявлено.

Преєклампсія є комплексним ускладненням вагітності, в основі якого лежать зміни імунної системи у тому числі. Преєклампсія та пов'язані з нею порушення

матково- плацентарного кровообігу часто є причиною передчасного ятрогенного розродження. Втім активація запальної реакції часто виступає і причиною спонтанного початку пологової діяльності. Частота прееклампсії в популяції коливається в межах 5-10%, залежно від застосованих діагностичних критеріїв, що й спостерігаємо в ГК. В групах дуже ранніх ПП критерії прееклампсії було виявлено в поодиноких випадках, це пов'язано з малим гестаційним терміном, адже класично прееклампсія розвивається після 30 гестаційних тижнів. У жінок з ПП в терміні 28-34 тижнів частота прееклампсії була значно вищою, ніж в ГК, - 22,0% в групі ПП на тлі ПРПО та 18,6% - серед роділь із пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран. Тобто можна вважати прееклампсію фактором ризику ПП в термінах 28-34 тижнів, але не дуже ранніх ПП.

Так само поодинокими були випадки гестаційного цукрового діабету у пацієнок з пологовою діяльністю до 28 тижнів – не більше 4% в кожній групі. В популяції частота цього ускладнення не перевищує 5%, що відповідає показнику ГК. Пацієнтки з ПРПО в 28-34 тижнів в 19,0% мали діагноз гестаційного цукрового діабету, з початком пологів на тлі інтактних мембран – в 20,6%. Гестаційний цукровий діабет підвищує ризик інфекційних процесів, загострення хронічних – зокрема, активація системної запальної реакції за таких умов виступає чинником передчасної пологової діяльності, але не в екстремально недоношені терміни.

Якщо безсимптомне вкорочення шийки матки в першому триместрі мали 13% жінок, у яких ПП стались між 28 та 34 тижнями, то таке ускладнення в другому триместрі мали значно більша частина роділь цих груп – 23,0% в групі ПРПО та 24,5% в групі ПП на тлі цілих мембран. Таким чином, 36% пацієнок III групи та 38,2% - IV групи мали ІЦН фактором, що призвів до передчасного розродження. В групі своєчасних фізіологічних пологів ця частка склала 15% ($p < 0,05$ для обох порівнянь), тобто ІЦН можна вважати потужним чинником ризику ПП в терміні 28-34 тижнів.

Зовсім іншу закономірність виявлено для дуже ранніх ПП. Що в першому, що в другому триместрі вагітності, незначна частина жінок, що потім народили до 28 гестаційних тижнів, мали ультразвукові ознаки ІЦН, сумарно – по 5%, тобто навіть менше, ніж в групі контролю. З одного боку, це підкреслює неможливість

ефективного прогнозування дуже ранніх ПП. Водночас, така закономірність свідчить про те, що структурні зміни при цій категорії пологів відбуваються без періоду вкорочення шийки матки, доступного до візуалізації за допомогою УЗД в терміни проведення другого скринінгу.

Втім ІЦН може бути діагностованою і пізніше, як на тлі повної відсутності скарг, так і за наявності періодичного болю внизу живота. В таблиці 3.15 наведено аналіз часу, що минув від діагностування ІЦН до початку пологів (або розриву амніотичних мембран).

Таблиця 3.15

Розподіл роділь за часом, що минув від діагностики ІЦН до початку пологів

Ознака	Групи			
	I (n=101) [£]	II (n=102) [£]	III (n=100)	IV (n= 102)
6 днів та менше	4 (4,0%)	4 (4,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
1- 2 тижні	26 (25,7%) [°]	18 (17,8%) [°]	2 (2,0%)	1 (1,0%)
2-4 тижні	1 (1,0%) [°]	4 (4,0%) [°]	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Більше 4 тижнів	2 (2,0%) [°]	2 (2,0%) [°]	39 (39,0%)	41 (40,1%)
Всього	33 (32,7%)	28 (27,5%)	44 (44,0%)	45 (40,1%)

Примітка: ° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III
 £- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

До ГК включали лише жінок з фізіологічним перебігом вагітності, тому випадків ІЦН в ній не було.

В групах дуже ранніх ПП по 5 жінок мали діагностовану ІЦН на етапі пренатальних скринінгів – по 2 в I триместрі та по 3 - в II. Натомість на момент початку пологової діяльності в II групі 28 роділь (27,5%) мали встановлену ІЦН, для лікування якої було застосовано циркулярний шов на шийку матки чи акушерський песарій. В I групі ПРПО до 28 тижнів на тлі застосованого раніше лікування ІЦН

відбувся у 33 роділь (32,7%). Причиною такої невідповідності є більш пізня діагностика ІЦН при дуже ранніх ПП, тобто після проведення другого генетичного скринінгу та асоційованої з ним цервікометрії.

У роділь з ПРПО в терміні 28-34 тижнів ІЦН було констатовано в 44% випадків, але абсолютна більшість з них (36 з 44) було діагностовано при першому або другому скринінгу, у всіх випадках було застосовано один з методів корекції, переважно до 22 гестаційних тижнів. У роділь з пологовою діяльністю в терміні 28-34 тижнів на тлі інтактних мембран в 45 випадках (44,1%) їй передувала ІЦН. В цій групі 39 з 45 роділь мали діагноз ІЦН також під час одного із скринінгів та застосований один із методів корекції.

Якщо за часткою вагітностей, ускладнених ІЦН, відмінностей між групами не було, то за часом від застосованого лікування до розродження групи були різнорідними. В кожній групі було кілька роділь, у яких пологова діяльність або розрив плодових оболонок розпочались менше, ніж через 6 днів після корекції ІЦН. Тенденція до збільшення цієї частки в групах дуже ранніх ПП (4% проти 1% в групах ранніх ПП) не має статистичної вірогідності. Натомість у роділь, що мали розрив плодових оболонок до 28 тижнів у кожній четвертій він відбувся через 1-2 тижні після діагностованої ІЦН та застосування одного з методів її корекції (25,7%). Дещо меншою є частка ПП на тлі інтактних мембран через 1-2 тижні після корекції ІЦН – 18,7%. Лише у 6% таких пацієнток вагітність було пролонговано на 2 тижні та більше після корекції ІЦН.

В групах пологів в терміні 28-34 тижнів корекція ІЦН в абсолютній більшості випадків пролонгувала вагітність на 4 тижні та більше (39,0% у жінок з ПРПО та 40,1% серед роділь з початком пологів на тлі цілих оболонок).

Таким чином, ІЦН має значну частку в структурі патогенетичних чинників дуже ранніх ПП - третина з них є пов'язаною з безсимптомним вкороченням шийки матки. Втім більш пізня діагностика ІЦН, пізніше термінів скринінгових обстежень, зменшує ефективність її лікування, більшість дуже ПП пологів відбулась протягом 1-2 тижнів після корекції ІЦН.

На ефективність лікування ІЦН впливає і метод її корекції. В таблиці 3.16 наведено інформацію про способи лікування ІЦН, що їх було застосовано у роділь з ПП в різні гестаційні терміни.

Таблиця 3.16

Метод лікування ІЦН у роділь з ПП

Метод	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)
Церкляж	6 (5,9%) [°]	10 (9,8%)	15 (15,0%)	24 (23,5%)
Акушерський песарій	20 (19,8%)	10 (9,8%) [°]	27 (27,0%)	20 (19,6%)
Церкляж +песарій	7 (6,9%)	8 (7,8%) [°]	2 (2,0%)	1 (1,0%)

Примітка: ° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Перше, на що звертає увагу таблиця 3.16, - тенденція, щоправда, без статистичної вірогідності, до більшої частки серед роділь з дуже ранніми ПП пацієток, для корекції ІЦН у яких було застосовано і церкляж, і акушерський песарій - 7 пацієток в групі ПРПО до 28 тижнів та 8 – в групі передчасної пологової діяльності на тлі цілих оболонок, в групах ранніх ПП - одна або дві пацієтки. Така закономірність може мати пояснення - через пізню діагностику ІЦН накладання церкляжу оцінюють в динаміці як недостатньо ефективне та вдаються до застосування акушерського песарію. Втім, майже кожна десята пацієтка саме груп дуже ранніх ПП мала призначення такої неефективної комбінації.

Оскільки кількість неефективних спроб лікування ІЦН була приблизно однаковою в усіх групах, звертає на себе увагу частка різних методів. Домінували серед роділь з ПП на тлі ІЦН жінки з акушерським песарієм. Їх частка була значно більшою серед пацієток з ПРПО - 20 з 33 роділь I групи (60,1%) та 27 з 45 - III (60,0%), в групі II 10 з 27 пацієток з ІЦН (37,0%) та в IV – 20 з 45 (44,4%), відмінність є статистично вірогідною. В групах початку ПП на тлі цілих плодових частіше

спостерігали перейми на тлі церкляжу, ніж в групах ПРПО. Таким чином, попри однакову кількість невдалих випадків лікування ІЦН, ПРПО частіше спостерігали саме на тлі акушерського песарію. Ці дані стали причиною наступного етапу дослідження, що проспективно порівнював ефективність лікування ІЦН, виявленої в терміни 22-28 тижнів.

На реалізацію запальної відповіді при передчасному розродженні чинить вплив тривалість часу між ПРПО та розродженням. До II та IV груп входили роділлі, у яких невідворотні пологи було діагностовано на тлі цілого плодового міхура, тому тривалого безводного проміжку вони не мали.

Пацієток I та III групи включали до дослідження за умови розриву плодових оболонок до початку пологової діяльності. Розподіл пацієток цих груп за тривалістю періоду між розривом оболонок та розродженням наведено в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Розподіл роділь з передчасним розривом оболонок за тривалістю часу до розродження.

Період між ПРПО та розродження	Групи	
	I (n=101)	III (n=100)
Менше 1 доби	4 (3,9%)	10(10,0%)
Від 1 до 7 діб	25 (24,8%)	37 (37,0%)
Від 7 до 14 діб	44 (43,6%)	51 (51,0%)
Понад 14 діб	28 (27,7%) ^γ	2 (2,0%)

Примітка – γ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Розподіл пацієток з ПП в різні гестаційні терміни за часом, що минув між розривом оболонок та розродження є різним саме через різну ступінь зрілості плода. Кожна десята пацієтка з ПРПО між 28 та 34 тижнями народила. протягом доби від розриву оболонок, в групі дуже ранніх ПП – лише 4 жінки. Натомість лише в цій групі майже третина жінок пролонгувала вагітність на 14 діб та більше від моменту розриву

плодових оболонок, в групі ранніх ПП – лише 2%. Така закономірність має значення для прогнозування запальних ускладнень амніону, тобто вагітні з ПРПО в екстремально недоношені терміни мають більший ризик інфікування як плодових оболонок, так і новонародженого.

Таким чином, роділлі з дуже ранніми ПП в протягом даної вагітності не мали класичних чинників ризику передчасного розродження – кровотечі, підвищеного ризику прееклампсії, ІЦН, безсимптомної бактеріурії, тобто чинників, пов'язаних з активацією системних прозапальних чинників. Їм більш властивим є більша тривалість періоду між розривом оболонок та розродженням.

3.3. Клінічні та лабораторні прояви запального процесу у роділь з дуже ранніми передчасними пологами та їх новонароджених

Діагноз хоріоамніоніту є одним з найскладніших в акушерській практиці. Остаточним критерієм такого діагнозу є гістологічне підтвердження, що є можливим лише після розродження.

Відтак є клінічні ознаки, що дозволяють припустити наявність запального процесу. Поширеність таких ознак у роділь- учасниць дослідження наведено в таблиці 3.18.

Гіпертермія в пологах є першою ознакою, що спонукає розглянути діагноз хоріоамніоніту. Гіпертермію в пологах констатували за отримання результатів термометрії 38,5°C двічі з інтервалом 30 хвилин або 39,0°C однократно. В групі своєчасних пологів такий стан було діагностовано у 4 роділь (7,6%), 3 з яких мали допологовий розрив плодових оболонок. Натомість в групах ПП частота цього ускладнення була більшою, в групах ПРПО в усіх термінах майже кожна 5 роділь проявляла цю першу ознаку запалення амніону та хоріону – 23,8% в групі дуже ранніх ПП та 21,0% в групі ранніх ПП. Таке зростання частоти гіпертермії в пологах в I та III групах має пояснення в тривалому періоді, що минув між розривом оболонок та розродженням – 71,2% роділь в групі дуже ранніх ПП та 53% роділь в групі ранніх ПП пролонгували вагітність на 7 днів та більше.

У роділь з початком пологів на тлі цілих амніотичних оболонок гіпертермія в пологах також була першою ознакою запального ураження хоріону та амніотичних оболонок на тлі ПП у 11,8% в терміні 24-28 тижнів та в 9,8%. Це менше, ніж при пологах на тлі ПРПО, але частіше, ніж в групі фізіологічних своєчасних пологів. Це свідчення того, що запальний процес присутній в патогенезі ПП.

Таблиця 3.18

Клінічні прояви хоріоамніоніту у роділь з передчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Гіпертермія до початку пологової діяльності	14 (13,8%)*	-	10 (10,0%)*	-	2 (3,3%)
Гіпертермія протягом 1 доби від розриву плодових оболонок	5 (4,9%)*	-	9 (9,0%)*	-	1 (1,7%)
Гіпертермія в пологах	18 (17,8%)*	12 (11,8%)	16 (16,0%)*	10 (9,8%)	4 (7,6%)
Тахікардія плода	23 (22,7%)*	15 (14,7%)	21 (21,0%)*	25 (24,5%)*	6 (10,0%)
Тахікардія вагітної	24 (23,8%)*	7 (6,7%) [°]	16 (16,0%)*	19 (18,6%)*	4 (6,7%)
Гнійні вагінальні виділення	16 (15,8%)*	5 (4,9%) [°]	23 (23,0%)*	30 (29,4%)*	1 (1,7%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Гіпертермія до початку пологової діяльності на тлі ПРПО є найбільш поширеною причиною індукції пологів, як при ранніх, так і при дуже ранніх ПП на тлі ПРПО. В групі пологів до 28 тижнів 13,8% роділь зафіксували підвищення температури тіла до настання пологової діяльності, третина з них – протягом першої доби від розриву

плодових оболонок. Серед вагітних, у яких ПРПО трапився в терміні 28-34 тижнів, кожна десята мала підвищення температури тіла, але 9 із них – протягом першої доби від моменту розриву оболонок. Таким чином, перший та найбільш виразний прояв хоріоамніоніту мав однакову поширеність в усіх групах ПП, незалежно від гестаційного терміну та факту розриву амніотичних оболонок. Те, що абсолютну більшість випадків підвищення температури тіла в групі ранніх ПП було зареєстровано протягом першої доби, свідчить про вже активний на момент розриву плодових оболонок запальний процес в амніоні.

Наступною клінічною ознакою, долучення якої до гіпертермії вважають підозрою на хоріоамніоніт, є тахікардія плода. Стійке підвищення частоти серцевих скорочень плода понад 180 уд/хв протягом 10 хвилин та більше було зареєстровано у кожній десятій роділлі ГК, не завжди воно є пов'язаним з запальним ураженням амніону. Частота стійкої тахікардії плода була значно більшою при ПП, особливо – на тлі ПРПО – 22,7% в терміні 22-28 тижнів, 21,5% - в терміні 28-34 тижнів. Слід зазначити, що тахікардію плода можна при дуже ранніх ПП можна пояснити і незрілістю вегетативної нервової системи.

Тахікардія вагітної є більш специфічним проявом запальної реакції, ніж тахікардія плода. Її було виявлено у 6,7% роділь ГК, в групах ПП – частіше. ПП на тлі ПРПО ускладнювались тахікардією матері - в 23,8% в дуже ранніх ПП, та 16,0 % - в ранніх ПП. Втім ця клінічна ознака хоріоамніоніту супроводжувала велику частину (18,6%) ранніх ПП на тлі інтактних мембран, але не дуже ранніх ПП з цілими оболонками – 6,7%, що відповідає показнику ГК.

Аналогічну закономірність виявлено і для іншої клінічної ознаки хоріоамніоніту – гнійних вагінальних виділень. В ГК лише одні пологи (1,7%) ускладнились таким явищем, в групах ПРПО в 15,8% (I група) та 23,0% (III група). Найбільшою частота гнійних вагінальних виділень в пологах була в групі ранніх ПП на тлі цілих амніотичних мембран – 29,4%, що можна пояснити найбільшою частотою акушерського песарію, застосованого у них для корекції ІЦН, який став фактором, що спровокував розвиток аеробного вагініту. Натомість роділлі з дуже ранніми ПП на тлі

цілих амніотичних мембран не мали поширеності такої ознаки в пологах – частота гнійних вагінальних виділень у них не перевищувала показник ГК (4,9%).

Таким чином, можна окреслити певні закономірності дуже ранніх ПП на цьому рівні дослідження. Так, дуже раннім ПП на тлі ПРПО властивим є розвиток гіпертермії до початку пологової діяльності, але їх відрізняє від ранніх ПП більш пізня поява такої ознаки. Гіпертермія в пологах у них переважно супроводжується іншими клінічними ознаками хоріоамніоніту – тахікардією матері та плода, гнійними вагінальними виділеннями. Натомість дуже раннім ПП на тлі інтактних мембран не частіше, ніж ГК є властивими гіпертермія, тахікардія матері та плода та гнійні вагінальні виділення. З цього можна зробити висновок, що дуже ранні ПП не супроводжуються клінічними ознаками первинного інфікування амніону, а поява їх є наслідком вторинного інфікування на тлі ПРПО.

Для підтвердження цього припущення було проаналізовано поширеність лабораторних ознак хоріоамніоніту у роділь з ПП в різні гестаційні терміни (таблиця 3.19).

Класичним лабораторним критерієм запального процесу будь-якої локалізації є зростання кількості лейкоцитів в периферійному кровоплинні. Враховуючи запальну природу передчасної пологової діяльності, закономірним було виявлення зростання лейкоцитів в групах ПП. Найбільш поширеним було таке явище серед жінок з ПРПО в 28-34 тижнів- 30%, що узгоджується з більшою поширеністю клінічних запальних проявів у них. В групі ПРПО до 28 тижнів частота виявлення лейкоцитозу в гемограмі була втричі меншою (9,9%), але більшою, ніж в ГК.

Зростання частки паличкоядерних форм нейтрофілів також є лабораторною ознакою системного запального процесу. Таку ознаку так само з максимальною частотою (19,0%) було виявлено в групі ранніх ПП. У жінок, що мали початок пологової діяльності в ці терміни на тлі цілих з амніотичних мембран лише 5,9% роділь мали цю ознаку запального процесу. Роділлям з дуже ранніми ПП зростання частки паличкоядерних нейтрофілів не було властивим, тобто системна запальна реакція у них не була вираженою.

Лабораторні прояви хоріоамніоніту у роділь з передчасними пологами

Ознака	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$	10 (9,9%)*°	9 (8,8%)	30 (30,0%)*	20 (19,6%)*	2 (3,3%)
Частка паличкоядерних форм нейтрофілів $\geq 5\%$	5 (4,9%)	7 (6,9%)	19 (9,0%)*	6 (5,9%)	2 (3,3%)
С- реактивний білок $\geq 0,5$ мг/л	10 (9,9%)	9 (8,8%)	21 (21,0%)*	29 (28,4%)*	5 (7,6%)
Прокальцитонін $\geq 0,5$ нг\мл	-	-	3 (3,0%)	1 (1,0%)	-
Глюкоза амніотичної рідини $< 0,5$ ммоль/л	70 (69,3%)*°	65 (63,7%)*°	46 (46,0%)*	18 (17,8%)*	4 (6,7%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

С-реактивний білок є показником запального процесу. Його зростання було виявлено в обох групах ранніх ПП – в 21,1% роділь з ПРПО та у 28,4% - з початком пологів на тлі інтактних мембран. Цей показник більш чутливо виявляв системну запальну реакцію. Втім зростання його в групі дуже ранніх ПП вище критичного значення 0,5 г\л не було статистично частішим, ніж ГК – 9,9% в групі I та 8,8% - в групі II. Іншими словами, дуже раннім ПП не є властивою ця ознака системного запалення.

Найбільш виразні зміни було зафіксовано щодо концентрації глюкози в амніотичній рідині. Амніотична концентрація глюкози менше 0,5 ммоль/л є критерієм хоріоамніоніту, єдиним доступним до виявлення до розродження. Іншими двома критеріями, що підтверджують запальний процес хоріону, є бактеріологічне виділення патологічного збудника та гістологічні ознаки запального процесу в

плаценті. Частота виявлення зниженої концентрації глюкози в амніотичній рідині є найбільш поширеною лабораторною ознакою запального процесу в хоріоні. В групах дуже ранніх ПП 69,3% роділь з ПРПО та 63,7% з пологами на тлі інтактних мембран. Серед роділь з фізіологічним перебігом вагітності менше 5% зразків продемонстрували такий результат. Серед роділь з ПРПО в 28-34 тижнів трохи менше половини пацієнток мали знижену амніотичну концентрацію глюкози (46,0%), що є меншим показником груп дуже ранніх ПП, аде більше, ніж в ГК. В групі ранніх ПП на тлі інтактних мембран 17,8% жінок мали вміст глюкози в амніотичній рідині менше 0,5 ммоль/л.

Таблиця 3.20

Розподіл результатів біоценозу піхви роділь зі своєчасними та передчасними пологами за критеріями Хей-Айсон

Ознака	Групи				
	I (n=101) ^{α£}	II (n=102) ^{α£}	III (n=100) ^α	IV (n=102) ^α	ГК (n=60)
Ступінь 0	1 (1,0%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	1 (1,7%)
Ступінь I (нормальний)	11(10,9%)*	13 (12,7%)*	14 (14,0)*	12 (11,8%)*	34 (56,7%)
Ступінь II (проміжний)	24 (23,8%)*°	29 (28,4%)*°	9 (9,0%)	10 (9,8%)	5 (7,6%)
Ступінь III (бактеріальний вагіноз)	55 (54,5%)*°	40 (39,2%)*°	18 (18,0%)	20 (19,6%)	10 (16,7%)
Ступінь IV (аеробний вагініт)	10 (9,9%)°	8 (7,8%)°	58 (58,0%)*	58 (56,8%)*	10 (16,7%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

Ще одним маркером запального процесу з точки зору його відмінностей при ПП з різним гестаційним терміном стало вивчення мікрофлори піхви за критеріями Хей-Айсона. В основі градації результатів за цим критерієм є визначення належності біоценозу піхви до одного з типів. Домінування аеробної чи анаеробної флори визначається комплексом факторів, від гормонального фону до імунного балансу. З точки зору вивчення ролі запального процесу в патогенезі передчасної пологової діяльності було проведено таке порівняння, результати якого наведено в таблиці 3.20.

Ступінь вагінальних виділень 0 характеризується виявленням переважно епітеліальних клітин, поодиноких лактобактерій або їх повною відсутністю. Такий варіант вагінальної мікрофлориди є притаманним жінкам, що нещодавно отримували антибактеріальну терапію. Оскільки всім пацієнткам матеріал для дослідження набирали одразу по госпіталізації, тобто до початку лікування, антибактеріального зокрема, жінок з таким висновком біоценозу піхви в групах майже не було – по 1 чи дві жінки, що не має статистичного значення.

Ступінь вагінальних виділень I, що характеризується домінуванням морфотипів лактобактерій, тобто нормальний варіант мікробіоценозу піхви, було виявлено більше, ніж у половини здорових вагітних. Проте у роділь з ПП, незалежно від терміну початку пологової діяльності та його механізму, не більше 14% пацієнток мали такий результат вивчення біоценозу піхви (10,9% в групі I, 12,7% в групі II, 14,0% в групі III та 11,8 в групі IV). З цього можна зробити висновок, що відхилення від нормального біоценозу піхви є притаманною рисою передчасної пологової діяльності.

Виявлення II ступеню біоценозу піхви (проміжного) характеризується змішаною мікрофлорою з деякою кількістю морфотипів лактобацил та морфотипами *Gardnerella* або *Mobiluncus*. Цей ступінь оцінки вагінальних виділень за Хей-Айсон є підставою припускати наявність бактеріального вагінозу, але в нашому дослідженні важливим є те, що частота його виявлення у здорових вагітних була невисокою – лише 7,6% пацієнток мали такий результат. Так само незначною була частота такого

результату мікроскопії виділень в групах ранніх ПП – 9,0% в групі ПРПО та 7,8% в групі початку пологової діяльності та тлі інтактних оболонок. В цій частоті істотно відрізнялись групи дуже ранніх ПП – 23,5% роділь з ПРПО та 28,4% з початком пологів в екстремально недоношені терміни мали такий результат мікроскопії виділень.

Бактеріальний вагіноз - специфічний стан біоценозу піхви, при якому без ознак запалення виявляють домінування анаеробних морфотипів. Бактеріальний вагіноз традиційно вважають фактором ризику ПП, за рахунок активації запальної ланки локального імунітету в цервікальному слизі попри відсутність ознак запалення на слизовій піхви. В нашому дослідження III ступінь вагінальних виділень було виявлено у 54,4% роділь з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності та у 39,2% роділь з початком пологової діяльності до 28 тижнів на тлі інтактних плодових оболонок. Це є значно більше, ніж в групах ранніх ПП – 18,0% в у роділь з ПРПО та 19,6% у разі початку пологової діяльності та тлі інтактних мембран. Так само рідше – 16,7% ступінь III було виявлено у вагітних ГК. Отримані результати не є прямим свідченням впливу анаеробної мікрофлори на розвиток пологової діяльності в екстремально недоношені терміни. Виявлення таких морфотипів при мікроскопії виділень можна вважати фактором ризику дуже ранніх ПП, але воно може бути наслідком порушення нормальної мікрофлори піхви за рахунок розладів локальної імунної відповіді.

IV ступінь вагінальних виділень, що характеризується виявленням аеробних патогенних збудників. Така оцінка завжди свідчить про запальний процес в піхві. І такий тип мазка було виявлено у більшій половини жінок з ПРПО в терміни 28-34 тижнів – 58,% та з початком пологів на тлі інтактних мембран – 56,8. Це значно більше, ніж в групі здорових вагітних (16,7%) та серед роділь з дуже ранніми ПП (9,9 та 7,8% відповідно). Таким чином, аеробний неспецифічний запальний процес не відіграє провідної ролі в патогенезі дуже ранніх ПП.

Крім мікробного складу було досліджено також мікроскопічні параметри запального процесу в піхві, результати якого наведено в таблиці 3.21.

**Мікроскопічні ознаки запального процесу впологових шляхах роділь з
передчасними та своєчасними пологами**

Ознака	Групи				
	I (n=101) ^{α£}	II (n=102) ^{α£}	III (n=100) ^α	IV (n= 102) ^α	ГК (n=60)
Лейкоцитів до 10 в п/з	71 (70,3%) [°]	63 (61,8%) [°]	16 (16,0) [*]	18 (17,6%) [*]	34 (56,7%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	25 (24,8%) [°]	27 (26,5%) [°]	49 (49,0%) [*]	40 (39,2%) [*]	16 (26,7%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	5 (5,0%) ^{*°}	12 (11,8%) [°]	37 (37,0%) [*]	44 (43,1%) [*]	10 (16,7%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	71 (70,3%) [°]	64 (62,7%) [°]	42 (42,0%) [*]	44 (43,1%) [*]	50 (83,3%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	30 (29,7%) [°]	38 (37,3%) [°]	58 (58,0%) [*]	58 (56,8%) [*]	10 (16,7%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в помірній кількості	2 (2,0%)	4 (4,0%)	36 (36,%) [*]	30 (29,4%) [*]	2 (3,3%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в значній кількості	3 (3,0%)	1 (1,%)	20 (20,0%) [*]	23 (22,5%) [*]	2 (3,3%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

Попри поширеність скарг на аномальні маткові виділення під час вагітності, переважна більшість обстежених пацієнток мала нормальну кількість лейкоцитів в вагінальних виділеннях – 70,3% I групи, 61,8% - II та 56,7% - ГК. Значно менша

кількість жінок цих груп мала кількість лейкоцитів від 10 до 50 в п\зору, ще менша – 50 та більше.

Натомість роділлі з ранніми ПП мали інше співвідношення – 49,0% в III групі та 39,2% в IV мали від 10 до 50 лейкоцитів в п\зору, кожна третя – більше 50 лейкоцитів в полі зору.

Злущені поверхневі епітеліальні клітини є наслідком запального процесу, а саме – явища альтерації. Таке явище було виявлено значно частіше в групах ранніх ПП (58,0% в групі ПРПО та 56,8% в групі початку пологів на тлі інтактних мембран), ніж в групі здорових вагітних(16,7%) та дуже ранніх ПП (29,7% та 37,3% відповідно).

Аналогічну закономірність виявлено і щодо частоти виявлених злущених клітин проміжного та парабазального шарів, які є свідченнями більш глибокого запального процесу. Серед здорових вагітних, так само як і серед роділь з дуже ранніми ПП частота виявлення такого явища була поодинокую (не більше 4%). У групах ранніх ПП частота такого явища була значно більшою.

Такий розподіл пацієнток за результатами мікроскопії вагінальних виділень свідчить про важливість материнської запальної реакції в патогенезі передчасних пологів, але не в екстремально недоношені терміни.

Таким чином, пологи в гестаційному терміні 22-28 тижнів характеризуються бідністю системних проявів запальної реакції, натомість мають більш поширеною ознаку запалення хоріону. Роділлям з пологовою діяльністю в терміні менше 28 тижнів є більш властивими не запальні зміни слизової піхви, а дисбіотичні, що також може бути наслідком локальної імунної дизрегуляції.

3.4. Ускладнення пологів та післяпологового періоду в різні гестаційні терміни

Якщо розглядати передчасну пологову діяльність як прояв дисбалансу між запальною та протизапальною ланкою імунітету, то важливо оцінити частоту ускладнень пологової діяльності, яку наведено в таблиці 3.22.

Кардіотокографія – метод оцінки адаптаційних можливостей плода шляхом запису в режимі реального часу його серцебиття. Здатність до зміни частоти серцевих скорочень є унікальною адаптаційною рисою плода, що удосконалюється з його

зрілістю. На тлі запального процесу хоріону потреби плода в кисні є більшими, тому невідповідність між цими потребами та здатністю матково-плацентарного кровообігу їх забезпечити має місце частіше. Однак незрілість плода та його адаптаційних механізмів при екстремально недоношеній вагітності є причиною того, що патологічний тип кривої кардіотокограми в I та II групі було виявлено лише в поодиноких випадках.

Таблиця 3.22

Ускладнення своєчасних та передчасних пологів

Ознака	Групи				
	I (n=101) ^α ‡	II (n=102) ^α ‡	III (n=100) ^α	IV (n= 102) ^α	ГК (n=60)
Дистрес плода за даними КТГ	2 (2,0%)*	2 (2,0%)*	11 (11,0)	9 (8,8%)	6 (10,0%)
Домішки меконію в амніотичній рідині	10 (9,9%)	9 (8,8%)	10(10,0%)	12 (11,7%)	6 (10,0%)
Недостатній прогрес пологової діяльності	1 (1,0)*	-	3 (3,0%)	2 (43,1%)	6 (10,0%)
Відсутність ефекту від індукції пологів	15 (14,9%)*	-	9 (9,0%)	-	4 (6,7%)
Кесарський розтин	18 (17,6%)*	4 (4,0%) [°]	19 (19,0%)	11 (10,8%)*	16 (26,7%)
Затримка частин плаценти	26 (29,7%)* [°]	28 (27,5%)* [°]	17 (17,0%)*	10 (9,8%)	4 (6,7%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p < 0,05$ при порівнянні з групами III

У роділь з ранніми ПП в 11,0% (на тлі ПРПО) та 9,7% (на тлі цілих плодових оболонок) було виявлено патологічний тип кривої кардіотокограми, що стало причиною абдомінального розродження. Таке явище в ГК спостерігали в 11,7%. Збільшення цієї частоти при порівнянні з екстремально недоношеними має пояснення

швидше в площині незрілості адаптаційних механізмів, ніж активності запальної реакції, про що свідчить відсутність відмінностей у частоті іншого прояву фетального дистресу – домішок меконію в амніотичній рідині.

В усіх групах обстежених від 8,8% до 11,7% роділь мали різного ступеню вираженості домішки меконію в амніотичній рідині. Причиною домішок могли бути як метаболічні розлади плода, що проявлялись зменшеннями тонуусу ректального сфінктера та посиленою перистальтикою кишечника плода. Запальна реакція інфекційного походження також могла спричинювати перистальтику кишечника, тому роділлі з ПП мали так часто меконіальне забарвлення вод.

Недостатній прогрес передчасних пологів було зареєстровано в одиничних випадках, в ГК- у 6,7% роділь, це ускладнення не є типовим для передчасного розродження. Тут варто звернути увагу на відсутність впливу запального процесу хоріону на адекватність пологової діяльності. В ГК недостатній прогрес пологів став причиною 6 випадків КР (10,0%), 3 з яких 2 пов'язано з слабкістю пологової діяльності, 4 – з клінічною невідповідністю розмірів голівки плода тазу матері. Саме через це частота КР в цій групі була вищою, ніж в групах II та IV.

Основним показанням до абдомінального розродження в групах пологів, що розпочались на тлі цілого плодового міхура, був дистрес плода на тлі пологової діяльності. В групі II в першому періоді пологів після розриву плодових оболонок зафіксовано пролапс петель пуповини, що стало показанням до кесарського розтину. Частота абдомінального розродження в групах II та IV відтак була значно меншою, ніж в ГК (4,0%, 10,8% та 26,7% відповідно).

В групах ПП на тлі ПРПО частота КР була значно вищою – 17,6% в терміни до 28 тижнів та 19,0% - між 28 та 34 тижнів. Збільшення цієї частоти відбулось за рахунок випадків невдалої індукції пологів, а саме у 15 роділь в групі I (17,6%) та у 9 роділь III групи (9,0%). Провідним показанням для індукції пологів у пацієток цих груп були клінічні та лабораторні прояви хоріоамніоніту.

Затримка частин плаценти є типовим ускладненням ПП. Причиною цього є незавершене дозрівання ворсин плаценти, що перешкоджає нормальній реалізації відділення посліду після припинення кровоплину пуповиною. Запальний процес

сприяє інфільтрації ворсин хоріону та також їх неповному відділенню. В групі здорових роділь лише 6,7% пологів були ускладненими затримкою частин плаценти, у роділь з ПП значно частіше. Гестайційний термін мав вплив на поширеність цього ускладнення – при ранніх ПП на тлі цілого плодового міхура 9,8%, на тлі ПРПО – 17,0%, тобто тривалий час від розриву оболонок до розродження сприяє ризику цього ускладнення, ймовірно, за рахунок наростання інтенсивності запальної реакції (таблиця 3.23).

Пологи в екстремально недоношені терміни ще більш часто супроводжуються затримкою частин плаценти, це не залежить від тривалого безводного проміжку – 29,7% в групі ПРПО та 27,% - в групі пологової діяльності на тлі інтактних мембран, що може свідчити про існування запального процесу ще до початку пологів або розриву оболонок.

Таблиця 3.23

**Ускладнення післяпологового періоду при своєчасних та передчасних
пологах**

Ознака	Групи				
	I (n=101) ^{α&}	II (n=102) ^{α&}	III (n=100) ^α	IV (n= 102) ^α	ГК (n=60)
Рання гіпотонічна кровотеча	3 (3,0%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)	2 (3,3%)
Пізня гіпотонічна кровотеча	-	1 (1,0%)	-	-	1 (1,7%)
Субінволюція матки	3 (3,0%)	1 (1,%)	20 (20,0%)*	23 (22,5%)*	2 (3,3%)
Післяпологовий ендометрит	-	-	1 (1,0%)	-	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Частота гіпотонічної кровотечі у породіль після ПП була однаковою у всіх групах, як до 24 годин після розродження, так і після.

В усьому дослідженні було виявлено лише один випадок післяпологового ендометриту, його було зафіксовано у породіллі з ПРПО в ранніх ПП. Натомість між групами виявлено вірогідну відмінність за частотою субінволюції матки, частота цього ускладнення є вірогідно більшою у породіль з ранніми ПП (20,0% в III групі та 22,5% - в IV), але не дуже ранніх ПП (не більше 3%). Пояснення такої закономірності може лежати в площині запалення ендометрію при ранніх ПП та власне хоріону – при дуже ранніх ПП, який відділяється при народженні, що усуває субстрат запального процесу.

3.5. Особливості цитокінового балансу у роділь з дуже ранніми передчасними пологами та у їх новонароджених

Життєдіяльність людського організму залежить від балансу чинників – антагоністів, як то прокоагуляційні – антикоагуляційні фактори, ангіогенні – антиангіогенні фактори, фактори проліферації – фактори апоптозу тощо. Одним з наслідків такого необхідного балансу є вплив на перебіг процесів як підвищених вмісту фактору, що активує, так і нестачі чинника, що пригнічує реалізацію процесу.

Одним із прикладів такого балансу є взаємодія біологічно активних факторів про – та протизапальної дії. Інфекційний агент, травма, дія чинника зовнішнього середовища надмірної сили стимулюють утворення різними клітинами прозапальних цитокінів. Кількість таких біологічно активних речовин, що їм надають властивостей міжклітинних месенджерів, надзвичайно велика, частина з них мають специфічну вузьку дію, інші – багатофункціональні та є залученими майже у всі відомі фізіологічні реакції. До останніх належать інтерлейкіни (ІЛ) прозапальної дії – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNF) тощо. Крім того, здатність впливати на запальну реакцію властива також деяким з факторів зсідання крові (інгібітор активатора плазміногена, фактор активації тромбоцитів), що свідчить про взаємний вплив запалення та регуляції гемостазу.

Після реалізації перших етапів запалення – альтерації та ексудації, активується утворення протизапальних цитокінів, серед яких найбільшим функціональним спектром володіють ІЛ-4, ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту (TGF).

Принцип екскреції цитокінів – це не принцип існування їх запасу в клітині, як це властиво багатьом міжклітинним месенджерам. Клітини, що викидають цитокіни, переважно належать до імунокомпетентних, але цю функцію можуть взяти на себе і інші тканини. Реалізація дії клітинних месенджерів здійснюється шляхом активації відповідних генів у інших клітинах.

З огляду на одне з завдань дослідження – вивчення балансу про-та протизапальних цитокінів у роділь з різними механізмами ініціації передчасної пологової діяльності та в різні гестаційні терміни- проведено дослідження вмісту цитокінів про-та протизапальної дії в різних біологічних середовищах. Для такого обстеження та порівняння обрано 3 середовища – цервікальний слиз (досліджено лише роділь, у яких пологи розпочались на тлі цілого плодового міхура), сироватка та амніотична рідина. Цервікальний слиз досліджено у жінок, пологи у яких розпочались на тлі цілого плодового міхура.

Таблиця 3.24

Концентрація ІЛ -1 β у біологічних середовищах обстежених пацієнток

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)	ГК (n=60)
Сироватка, пг\мл	33,1 $\pm 0,4^{\circ}$	35,4 $\pm 0,3^{\circ}$	199,8 $\pm 0,5^*$	182,8 $\pm 0,2^*$	42,9 $\pm 1,4$
Цервікальний слиз, пг/мл	-	113,3 $\pm 2,7^*$	-	103,3 $\pm 1,8^*$	99,7 $\pm 1,$
Амніотична рідина, пг/мл	778,5 $\pm 33,5^{\circ}$	697,3 $\pm 29,6^{\times}$	137,5 $\pm 13,6$	99,7 $\pm 11,4$	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК
 \circ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III
 \times - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Показники вмісту ІЛ – 1 β у вагітних з різним гестаційним терміном початку пологової діяльності є різним у різних середовищах. Значне підвищення його концентрації в сироватці зафіксовано у роділь з гестаційним терміном 28 – 34 тижнів, майже в п'ять разів при порівнянні з ГК. Це дає можливість припускати системний характер запального процесу в якості індуктора пологової діяльності в ці гестаційні терміни.

ІЛ – 1 разом з ІЛ -6, дані про концентрацію якого в біологічних середовищах надано в таблиці 3.15, представляють собою центральні медіатори, як локальних так і системних запальних реакцій, головним індуктором їх утворення є ліпосахарид клітинної стінки. Висока концентрація ІЛ – 1 β на ранніх термінах є запорукою нормального розвитку вагітності, оскільки імплантація являє собою потужну запальну реакцію, яка посилює здатність трофобласта до адгезії. Подальший перебіг вагітності відбувається на тлі нормального вмісту цього цитокіну, про що свідчать результати ГК.

Попри те, що пологовий процес розглядають як прояв системної запальної реакції, звертає на себе увагу, що навіть в першому періоді пологів у жінок з дуже ранніми передчасними пологами концентрація ІЛ – 1 β не вище, а навіть є меншим показника ГК. Натомість у таких роділь спостерігаємо в кілька разів вищий вміст цього маркера в амніотичній рідині, ніж у жінок, що народжують в терміни 28-34 тижнів, що свідчить про переважно хоріонічну локалізацію запального процесу.

Варто також відзначити незначне перевищення вмісту ІЛ в цервікальному слизі роділь з ПП при порівнянні з вагітними в такі ж терміни, але з фізіологічною гестацією, на відміну від цервікального вмісту ІЛ – 6 (табл. 3.25).

ІЛ-6 також належить до цитокінів прозапальної дії, його дія також має системний характер, крім того, цьому цитокіну надають властивостей посилювати експресію рецепторів окситоцину клітинами міометрію, тобто готувати їх до ефективної регулярної пологової діяльності.

Вміст ІЛ – 6 в середовищах мав закономірність, подібну до ІЛ -1 – його концентрація в сироватці жінок з ПП в терміни 28-34 тижнів була в 3-4 рази вищою

(128,4 та 99,9 пг/мл), ніж у вагітних в аналогічні терміни, але без пологової діяльності (28,2 пг/мл), натомість жінки з дуже ранніми ПП за цим показником від ГК не відрізнялись (39,4 та 37,4 пг/мл), але мали в десятки разів вищий вміст цього чинника в амніотичній рідині, ніж роділлі з ПП в терміни 28-36 тижнів.

Таблиця 3.25

Концентрація ІЛ-6 біологічних середовищах обстежених пацієнток

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	ГК (n=60)
Сироватка, пг/мл	39,4 ±0,4°	37,4 ±0,8°	128,4 ±1,9*	99,9 ±0,8*	28,2 ±0,5
Цервікальний слиз, пг/мл	-	1193,5 ±38,9* ^x	-	128,4 ±2,1	119,6 ±1,3
Амніотична рідина, пг/мл	2137,6 ±99,4°	1886,6 ±78,5 ^x	162,4 ±12,4	159,6 ±17,6	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

^x – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Від показників ІЛ-1 β цей цитокін відрізнявся вмістом у цервікальному слизі – він в десятки разів був вищим в цервікальному слизі у жінок з дуже ранніми ПП, ніж в ГК, а в групах з ПП в 28-34 тижнів – подібним до показника за неускладненої вагітності. Така локальна активація запального процесу, властива лише більш раннім ПП та переважно на рівні ІЛ-6 дає підстави припускати трофобластичне походження зростання цього цитокіну, тобто підтверджує ідею про обмеженість запального процесу на рівні хоріону.

Про це свідчить і статистично вірогідно підвищена концентрація ІЛ-6 в амніотичній рідині (2137,6 та 1886,6 пг/мл), ніж в групах більш пізніх ПП (162,4 та 159,6 пг/мл), тобто хоріально-амніотичне його походження.

В таблиці 3.16 ці дані проаналізовано з точки зору розподілу вагітних за принципом – нормальний вміст цитокіну в сироватці (відповідає референтним значенням лабораторії), підвищений (>) та знижений (<).

Таблиця 3.26 свідчить, що вагітні з нормальним перебігом вагітності в абсолютній більшості випадків демонструють знижений вміст цитокінів прозапальної дії, в третині випадків цей показник перебуває у межах фізіологічної норми, не більше 10% з них мають підвищене значення прозапальних цитокінів.

Таблиця 3.27

**Розподіл обстежених роділь за вмістом прозапальних цитокінів
в сироватці**

Вміст ІЛ		Групи									
		I (n=101) [£]		II (n=102) [£]		III (n=100) ^α		IV (n=102) ^α		ГК (n=60)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІЛ-1β	<	52	51,5 [°]	50	49,0 [°]	13	13,0 [*]	16	15,7 [*]	38	63,3
	Норма	35	34,6 [°]	41	40,2 [°]	24	24,0	18	17,6	19	31,7
	>	14	13,9 [°]	11	10,8 [°]	63	63,0 [*]	68	66,7 [*]	3	5,0
ІЛ-6	<	42	41,6	51	50,0	10	10,0 [*]	18	17,6 [*]	37	61,7
	Норма	40	39,6	34	33,3	16	16,0 [*]	25	24,5	17	28,3
	>	19	18,8	17	16,7	74	74,0 [*]	67	65,7 [*]	6	10,0

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

Зниження активності прозапальної ланки гемостазу є визнаною умовою нормального прогресування вагітності. В групах вагітних з дуже ранніми ПП розподіл за цими показниками є подібним – 40-50% з них мають знижену сироваткову концентрацію прозапальних чинників, 30-40% - показник в межах референтних значень, і лише незначна частина має підвищений вміст в сироватці прозапальних

чинників. Отримані результати також свідчать на користь пояснення, що при дуже ранніх ПП запальний процес не має системного походження.

Водночас, роділлі з ПП в терміни 28-34 тижнів в абсолютній більшості навпаки мали підвищений вміст цих цитокінів в сироватці, що є переконливим свідченням системності запального процесу у таких жінок. Лише незначна частка вагітних у кожній групі мали нормальну та знижену концентрацію ІЛ –1 та ІЛ -6.

Ще одним потужним прозапальним чинником є ІЛ-8, роль якого під час вагітності стрімко зростає, оскільки він є провідним регулятором запального процесу в цервікальному каналі, в необхідний час створюючи умови для дозрівання шийки матки та її розкриття в пологах. Це відбувається за рахунок залежних від нейтрофілів змін співвідношення компонент сполучної тканини, що призводить до розм'якшення та розкриття шийки матки. Вміст ІЛ-8 в різних біологічних середовищах наведено в таблиці 3.28.

Таблиця 3.28

Концентрація ІЛ -8 в середовищах роділь з передчасними пологами та здорових вагітних

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	ГК (n=60)
Сироватка, пг/мл	87,3±8,6	89,4±5,3	75,4±9,9	84,9±6,9	41,7±1,7
Цервікальний слиз, пг/мл	-	24,5±4,9 [∞]	-	4383,4 ±82,5*	78,8±2,9
Амніотична рідина, пг/мл	69,8±0,9	46,8±0,8	54,4±0,9	49,6±0,7	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[∞] – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

На відміну від прозапальних ІЛ-1 та ІЛ – 6, вміст цього показника в сироватці не мав таких значимих відмінностей між групами. Групам з ПП було властиве

підвищення сироваткової концентрації при порівнянні з групою здорових вагітних, але воно не залежало від гестаційного терміну та не мало статистичної вірогідності.

Натомість у доступних до дослідження зразках цервікального слизу груп II та IV відмінність вмісту ІЛ-8 була дуже показовою - в групі ранніх ПП від 28 до 34 тижнів його концентрація в 50 разів перевищувала показник ГК – 4383,4 пг/мл проти 78,8 пг/мл. Аналогічного зростання в групі пологів до 28 тижнів виявлено не було (24,5 пг/мл). Це є абсолютно протилежним явищем, ніж розподіл ІЛ – 6, цервікальні значення якого є значно більшими при дуже ранніх ПП.

Про материнське, тобто системне походження зростання вмісту ІЛ – 8 в цервікальному слизі свідчить його однакова концентрація в амніотичній рідині при ПП в усі терміни.

Підсумовуючи, можна окреслити певним чином різнонаправлений характер змін активності прозапальної ланки. Зокрема, сироватковий вміст ІЛ -1 та ІЛ – 6 зростає лише у роділь з ПП в терміни 28-34 тижнів, що дозволяє припустити системний характер запальної реакції. У роділь з дуже ранніми ПП виявлено вірогідне зростання ІЛ – 6 в цервікальному слизі та амніотичній рідині, що свідчить про хоріальне походження запальної реакції. Натомість у роділь I та II груп відсутня системна запальна реакція у вигляді зростання вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Як вже було зазначено вище, для нормального перебігу вагітності мають значення не вміст певних чинників, а їх баланс з антагоністами. Такими антагоністами протизапальних цитокінів є протизапальні ІЛ: ІЛ-4 та ІЛ-10, обрані для даного дослідження.

Реалізації властивої вагітності імуносупресії є домінування в сироватці чинників протизапальної дії. Це видно на показниках ГК – вміст ІЛ-4 у пацієток з фізіологічним перебігом вагітності в кілька разів вищий, ніж прозапальних ІЛ-1 та ІЛ – 6 (123,6 пг/мл). На тлі такого підвищення спостерігаємо значиме зниження цього показника у вагітних з ПП в 28-34 тижнів (16,6 та 16,9 пг/мл), що у поєднанні з вже зазначеним зростанням вмісту прозапальних цитокінів створює імунологічні умови для ініціації пологової діяльності.

Натомість в групах жінок з дуже ранніми ПП вміст ІЛ – 4 в сироватці був навіть вищим, ніж в групі контролю (235,6 та 239,7 пг/мл), можливо, це пов'язано з меншим гестаційним терміном, тобто у таких вагітних на тлі відсутньої системної прозапальної стимуляції виявлено фізіологічне для нормального перебігу вагітності підвищення активності протизапальної ланки.

Вміст ІЛ-4 у доступних до обстеження зразках цервікального слизу в ГК також значно перевищував вміст прозапальних цитокінів, що свідчить про значення протизапальної ланки у попередженні пологової діяльності та структурних змін шийки матки.

Таблиця 3.29

Концентрація ІЛ-4 в середовищах роділь з передчасними пологами та здорових вагітних

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	ГК (n=60)
Сироватка, пг\мл	235,6 ±43,5 [°]	239,7 ±35,1 [°]	16,6±4,6 [*]	16,9±3,8 [*]	123,6±1,7
Цервікальний слиз, пг\мл	-	245,8 ±2,9 [∞]	-	44,5 ±1,8 [*]	222,6 ±2,5
Амніотична рідина, пг\мл	14,4 ±3,2	17,9 ±4,3	6,5 ±12,4	16,8 ±4,5	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

[∞] – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

В групі ПП на тлі цілого плодового міхура в терміні 28 -34 тижнів вміст цього показника в цервікальному слизі є вірогідно зниженим, що дозволяє припустити значимість їх нестачі у ініціації пологової діяльності. Вміст ІЛ-4 в цервікальному слизі жінок з дуже ранніми ПП на тлі цілого плодового міхура відповідав показнику ГК.

Відмінностей між зразками амніотичної рідини за концентрацією ІЛ-4 виявлено не було.

Дані таблиці 3.30 свідчать, що концентрація ІЛ -10 в сироватці роділь з дуже ранніми ПП є такою ж високою, як в ГК, а роділь з ПП в терміни 28-34 тижнів – була меншою, статистично вірогідно – в групі початку пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура. Зростання концентрації протизапального ІЛ-10 в сироватці здорових вагітних при порівнянні з прозапальними ІЛ -1 та ІЛ -6 має пояснення у фізіологічному явищі імуносупресії, притаманному нормальній вагітності. У жінок ГК вміст ІЛ -10 склав 216,3 пг/мл, у жінок з ПРПО на тлі екстремально недоношеної вагітності – 235,8 пг/мл, з початком пологової діяльності на тлі цілих амніотичних мембран -224,1 пг/мл. Зниження вмісту ІЛ-10 в групі ранніх ПП на тлі інтактних мембран, асоційоване із значною активністю прозапальної ланки, є ще одним свідченням ролі імунного дисбалансу в патогенезі передчасної пологової діяльності в такі терміни. Істотної відмінності в концентрації цитокіну в цервікальному слизі та амніотичній рідині не виявлено.

Таблиця 3.30

Концентрація ІЛ-10 середовищах роділь з передчасними пологами та здорових вагітних

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	VI (n=60)
Сироватка, пг/мл	235,8 ±11,1	224,1 ±7,1	112,7 ±0,4	43,8 ±0,1*	216,3 ±15,1
Цервікальний слиз, пг/мл	-	133,5 ±37,9	-	116,7 ±0,8	233,4 ±2,7
Амніотична рідина, пг/мл	16,5 ±1,2	16,8 ±78,6	6,5 ±12,4	45,6 ±17,6	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

∞ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Таблиця 3.31 містить дані про розподіл вагітних за принципом - нормальний вміст цитокіну в сироватці (відповідає референтним значенням лабораторії), підвищений (>) та знижений (<).

Розподіл вагітних за вмістом протизапальних цитокінів є протилежним розподілу за вмістом прозапальних маркерів. В групі здорових вагітних переважна більшість пацієнок мала підвищений вміст протизапальних чинників (65 та 60%), аналогічну характеристику мали групи дуже ранніх ПП (64,4 та 53,5% в групі I та 59,8 та 48,0% в групі II). Частка пацієнок, що мали зниження протизапальних цитокінів в групі здорових вагітних не перевищило 15%, такі самі значення властиві I та II групі. Натомість серед пацієнок IV групи майже 70% жінок мали знижені значення ІЛ-4 та 51,0% - ІЛ-10.

Таблиця 3.31

Розподіл обстежених вагітних за концентрацією протизапальних цитокінів в сироватці

Вміст ІЛ		Групи									
		I (n=101)		II (n=102)		III (n=100)		IV (n=102)		ГК (n=60)	
		Абс.	% [£]	Абс.	% [£]	Абс.	% ^α	Абс.	% ^α	Абс.	%
ІЛ-4	<	12	11,9 [°]	18	17,6 [°]	20	20,0	69	67,6*	9	15,0
	Норма	24	23,8	23	22,5	50	50,0*	19	18,6	12	20,0
	>	65	64,4 [°]	61	59,8 [°]	30	30,0*	14	13,7*	39	65,0
ІЛ-10	<	15	14,9 [°]	16	15,7 [°]	20	20,0*	52	51,0*	5	8,3
	Норма	32	31,7	37	36,3	60	60,0*	30	29,4	19	31,7
	>	54	53,5 [°]	49	48,0 [°]	20	20,0*	20	19,6*	36	60,0

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

α- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

£- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III та IV

Таким чином, дисбаланс про- та протизапальних чинників у вагітних з ПП в різні гестаційні терміни був принципово різним – в терміни 28-34 тижнів виявлено різке зростання прозапальних факторів в сироватці, зниження вмісту протизапальних факторів, вміст всіх цитокінів в цервікальному слизі подібний до значень здорових вагітних. У пацієток з дуже ранніми ПП фіксували нормальний або знижений вміст прозапальних чинників в сироватці, натомість різке зростання їх значення у цервікальному слизі.

Враховуючи такі відмінності, було досліджено вміст перелічених чинників в пуповинній крові.

Таблиця 3.32 демонструє концентрацію досліджених про- та протизапальних ІЛ в пуповинній крові новонароджених, отриманій одразу по перетині пуповини з її артерії.

Таблиця 3.32

Вміст ІЛ в пуповинній крові новонароджених від своєчасних та передчасних пологів

Цитокін	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	VI (n=60)
ІЛ-1 β , пг/мл	132,1 \pm 23,3 ^{*\circ}	154,1 \pm 17,9 ^{*\circ}	24,1 \pm 8,4 [*]	13,5 \pm 9,1	8,6 \pm 2,9
ІЛ-6, пг/мл	56,6 \pm 33,3 ^{*\circ}	53,5 \pm 37,9 ^{*\circ}	18,3 \pm 9,8 [*]	8,7 \pm 10,8	6,1 \pm 2,0
ІЛ-8, пг/мл	23,9 \pm 7,2	26,5 \pm 18,6	36,7 \pm 13,4	35,6 \pm 17,5	16,9 \pm 15,7
ІЛ – 4, пг/мл	15,9 \pm 3,2	16,7 \pm 11,4	23,3 \pm 4,2	19,3 \pm 11,2	13,8 \pm 8,2
ІЛ-10, пг/мл	24,5 \pm 8,6	18,9 \pm 9,2	15,6 \pm 6,2	21,5 \pm 7,9	14,7 \pm 8,9

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

Материнська сироваткова концентрація прозапальних ІЛ-1 β та ІЛ -6 була в кілька разів більшою у роділь з ранніми ПП, ніж з дуже ранніми ПП. Натомість в пуповинній крові спостерігаємо протилежну картину – вміст обох вказаних прозапальних цитокінів був значно вищим у екстремально недоношених

новонароджених. Доношені новонароджені мали пуповинну концентрацію цих факторів в межах 10 пг/мл.

Звертає на себе увагу дуже виражене зростання ІЛ-1 β в крові екстремально недоношених новонароджених. Так, в групі I цей показник сягнув 132,1 пг/мл, що майже в 15 разів більше, ніж у доношених новонароджених. На таке зростання показника вплинув тривалий період часу між ПРПО та розродженням – у третини екстремально недоношених новонароджених з групи I тривалість цього періоду перевищила 14 днів. Однак в групі II, де дуже ранні ПП розпочались на тлі цілих амніотичних оболонок, концентрація ІЛ-1 β була так само підвищеною, як в групі I. Для того, щоб підтвердити відсутність зв'язку між часом, що минув від розриву оболонок (в годинах) до розродження, та запальною реакцією новонародженого, застосовано метод кореляції Спірмана. Для групи I коефіцієнт Спірмана склав 0,147, для групи II – 0,178, тобто залежність запальної реакції новонародженого від тривалості часу від розриву оболонок до розродження відсутня. Іншими словами, розвиток системної запальної реакції у новонародженого не є пов'язаним з запальним ураженням хоріону внаслідок ПРПО.

Недоношені новонароджені в гестаційному терміні 28-34 тижнів мали дещо вищим вміст ІЛ-1 β – в групі початку пологів на тлі інтактних мембран без статистичної вірогідності від ГК. В групі ПРПО в 28- 34 тижнів середня концентрація ІЛ -1 β була майже втричі більшою, ніж у здорових новонароджених (24,1 пг/мл). І хоча відмінність між III та IV групами не є статистично вірогідною, її можна пояснити тривалістю періоду між ПРПО та розродженням у роділь III групи – значно більша їх частина мала таку тривалість більшою за 7 днів. Для виявлення зв'язку між часом, що минув від ПРПО до розродження, та зростанням вмісту ІЛ-1 β у новонародженого використано метод рангової кореляції. Коефіцієнт Спірмана для III групи склав 0,567, що є більшим ніж для груп дуже ПП, але не є свідченням дуже стійкого зв'язку між явищами. Для групи IV коефіцієнт склав 0,123.

ІЛ – 6 є ще одним потужним прозапальним цитокином, але його визначення в даному дослідженні має особливе значення. Збільшення вмісту ІЛ – 6 в пуповинній крові понад 11пг/мл є діагностичним критерієм синдрому фетальної запальної

відповіді, особливого ускладнення раннього неонатального періоду в цілому та недоношеності зокрема. Здорові новонароджені ГК мали низьку середню концентрацію цього цитокіну – в межах 6,1 пг/мл. Жоден з новонароджених ГК не мав пуповинної концентрації ІЛ -6, що б відповідала діагностичному критерію СФЗП.

В групі ранніх ПП на тлі інтактних мембран середня концентрація ІЛ- 6 мала тенденцію до збільшення при порівнянні з ГК, але без статистичної вірогідності - 8,7 пг/мл. 4 новонароджених цієї групи (3,9%) мали вміст ІЛ-6 в пуповинній крові понад 11 пг/мл, тобто на тлі недоношеності мали СФЗП. При пошуку кореляції між тривалістю періоду між розривом оболонок та розродженням та концентрацією ІЛ – 6 в пуповинній крові коефіцієнт Спірмана склав 0,123, тобто залежність відсутня.

В групі ПРПО в терміні 28-34 тижнів середній вміст ІЛ-6 вже має статистично вірогідне зростання при порівнянні з ГК – 18,3 пг/мл. В цій групі критерій СФЗП мали вже 40 новонароджених (40%), що значно більше, ніж в IV групі ($p < 0,05$). Це можна пояснити значною тривалістю періоду, між розривом оболонок та розродженням – 53% роділь цієї групи пролонгували вагітність на тиждень та більше після розриву оболонок. Саме для цього показника в групі ПРПО коефіцієнт кореляції Спірмана склав 0,871, тобто подовження часу від розриву оболонок до розродження в цьому гестаційному терміні збільшує ризик СФЗП.

В обох групах дуже ранніх ПП бачимо значне зростання пуповинної концентрації ІЛ – 6 - в групі ПРПО 56,6 пг/мл та в групі пологової діяльності на тлі інтактних мембран 53,5 пг/мл. Із 101 новонародженого групи I вміст ІЛ-6 більше, ніж 11 пг/мл було виявлено у 78 (77,2%), із 102 новонароджених групи II - у 80 (78,4%). Попри те, що в групі I 71,3% роділь народили більше, ніж через тиждень після розриву плодових оболонок, вміст ІЛ -6 у їх новонароджених не відрізнявся від концентрації цього фактора в групі пологів на тлі інтактних мембран. Методом рангової кореляції обчислено зв'язок між тривалістю періоду між розривом оболонок та розродженням та пуповинною концентрацією ІЛ -6. Коефіцієнт кореляції Спірмана для групи I склав 0,135, для групи II – 0,124. Таким чином, висока пуповинна концентрація ІЛ – 6 у екстремально недоношених новонароджених відрізняє їх від народжених в більш пізні гестаційні терміни та доношених новонароджених. Така

висока концентрація ІЛ – 6 не в пуповині екстремально недоношених новонароджених не залежить від часу між розривом плодових оболонок та розроженням.

Особливим учасником цитокінового балансу у вагітних є секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП). Особливе його значення полягає як в місці утворення - крім інших слизових оболонок, він активно утворюється амніоном та хоріоном, так і дуальністю його дії- він водночас проявляє як протизапальну, так і протибактеріальну дію.

Значення СІЛП, визначене в амніотичній рідині та цервікальному слизі роділь з пологами в різні гестаційні терміни, наведено в таблиці 3.33.

Таблиця 3.33

Концентрація СІЛП в середовищах обстежених вагітних

Середовище	Групи				
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n=102)	ГК (n=60)
Цервікальний слиз, $\mu\text{г/мл}$	-	$1,5 \pm 0,49^{\infty}$	-	$3,4 \pm 0,5^*$	$1,0 \pm 0,4$
Амніотична рідина, $\mu\text{г/мл}$	$129,8 \pm 10,8^{\gamma}$	$213,8 \pm 9,8$	$654,4 \pm 0,9$	$249,6 \pm 0,7$	-

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

∞ – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

γ – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Відомо, що активність цього чинника зростає зі збільшенням тривалості вагітності, супроводжуючи властиву вагітності протизапальну спрямованість імунітету. Особливо інтенсивним є зростання вмісту чинника напередодні пологів в цервікальному слизі. В нашому дослідженні зразки цервікального слизу у здорових вагітних брали до настання терміну доношеної вагітності, тому вміст показника був у них невисоким. Натомість в групі ранніх ПП зафіксовано вірогідне зростання чинника, що є одним із складових процесів вкорочення та дозрівання шийки матки.

Такого зростання не виявлено в цервікальному слизі роділь з дуже ранніми ПП, показник близький до показника вагітних без пологової діяльності.

Пояснення такої відмінності може бути наступним. СІПЛ цервікального слизу має материнське походження та продукується імунною системою вагітної в якості компенсаторної відповіді на системну запальну реакцію. Як показали результати попередніх досліджень, саме в цій гестаційній категорії в передчасній пологовій діяльності роль відіграє саме системна запальна реакція. Впливу такої реакції на пологову діяльність на тлі інтактних мембран в екстремально недоношені терміни не виявлено, тому і концентрація СІПЛ у таких роділь цілком відповідає ГК.

Протизапальна дія СІПЛ, виходячи з назви, проявляється переважно шляхом пригнічення протеїназної активності імунних клітин амніотичних оболонок. Втім максимальний вміст чинника було виявлено саме в групі ПРПО при ранніх ПП - 654,4 $\mu\text{г}/\text{мл}$. Збільшення вмісту чинника можна пояснити потужною системною запальною реакцією та інфікуванням плодових оболонок. В експерименті ліпополісахарид продемонстрував стимуляцію утворення цього чинника слизовими оболонками. В решті груп показник мав менше значення. Так, в групах початку пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура в обох гестаційних категоріях – 213,8 $\mu\text{г}/\text{мл}$ до 28 тижнів та 249,6 $\mu\text{г}/\text{мл}$ – між 28 та 34 тижнями. Це певною мірою ілюструє зростання секреції показника з гестаційним віком. Найменшим вміст чинника був в амніотичній рідині в групі ПРПРО до 28 тижнів. Це також статистично відрізняє групу дуже раннього ПРПО від всіх інших груп. Пояснення цього явища може полягати в зменшеній продукції месенджера в менші гестаційні терміни. Але вміст інгібітора є меншим, ніж у роділь з таким же терміном, але початком пологів на тлі цілого плодового міхура. Можна припустити, що зменшений вміст інгібітора протеїнази сам став патогенетичним чинником ПРПО в цій групі. Водночас, описані вище особливості цитокінового балансу в цій групі свідчать про хоріальну запальну відповідь як провідну причину допологового розриву плодових оболонок. Неповноцінна імунна реакція хоріону, на відміну від системної запальної реакції, супроводжується не компенсаторним зростанням інгібітора, а його зниженням.

СІЛП має особливе значення в цьому дослідженні, що відрізняло його від інших запальних месенджерів, оскільки не стільки є учасником імунної реакції, скільки маркером її неповноцінної регуляції. Методом кореляційного анамнезу Спірмана обчислено залежність між амніотичною концентрацією СІЛП та пуповинною концентрацією ІЛ -6, тобто лабораторним маркером СФЗВ. Значення коефіцієнтів наведено в таблиці 3.34.

Таблиця 3.34

Коефіцієнти кореляції амніотичної концентрації СІЛП та пуповинної концентрації ІЛ-6

	Група I	Група II	Група III	Група IV
Коефіцієнт кореляції	0,86	0,69	0,81	0,68

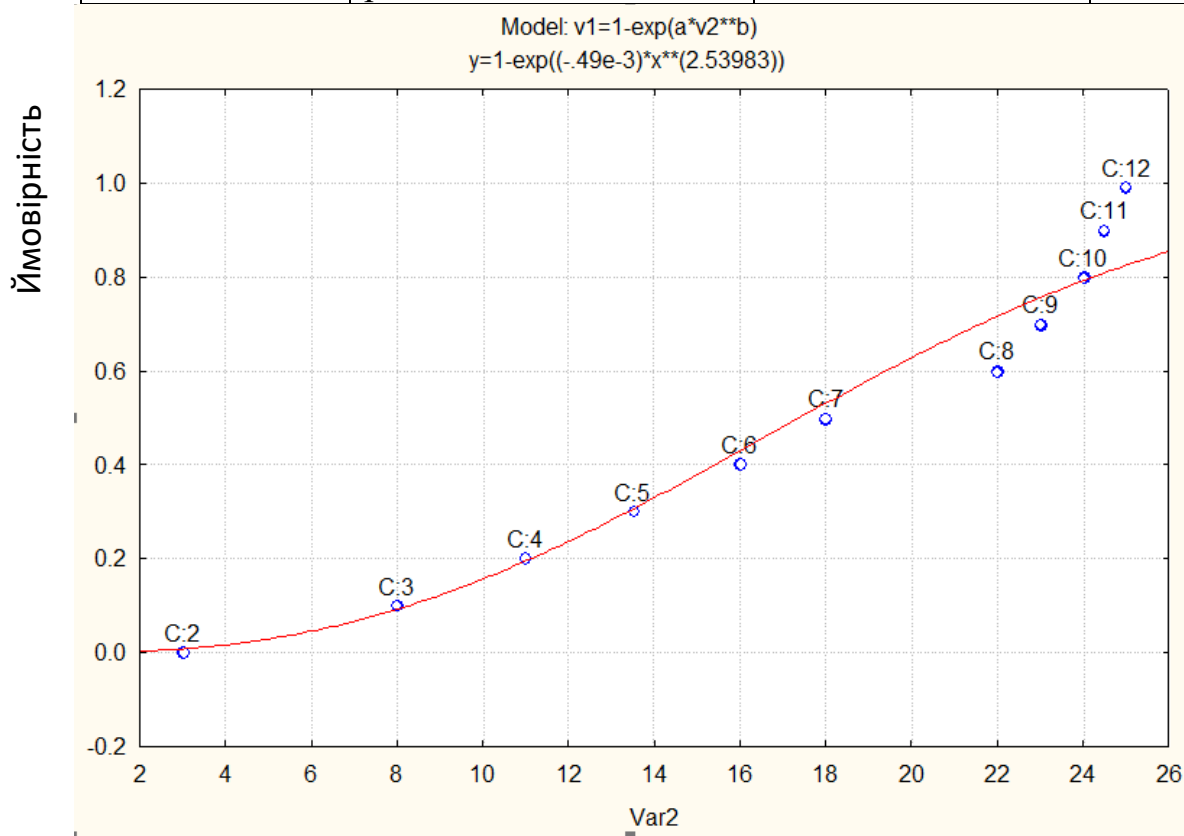
Таким чином, між вмістом СІЛП в амніотичній рідині та ІЛ-6 в пуповинній крові виявлено пряму залежність, для груп з ПРПО вона дуже сильна (0,86 в терміни 22-27 тижнів та 0,81 – в 28-34 тижнів), для груп початку пологів на тлі цілих плодових оболонок – помірна – 0,69 та 0,68 відповідно.

Для 140 ознак обчислювалося значення інформативності. У такий спосіб були виділені найбільш інформативні з погляду диференціальної діагностики по сім ознак для кожної з груп порівняння (таблиця 3.34).

Система бального прогнозування здійснювалася на 20 спостереженнях у пацієнтів із групи 1 та на 20 спостереженнях у пацієнтів групи 2. Вагові характеристики ознак, що характеризують фізіологічні своєчасні пологи, оцінювали на підставі суми набраних балів. У. Для кожного пацієнта підраховували суму балів. Для обох груп була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й ймовірності фізіологічних своєчасних пологів. Так, для групи 2, при сумі балів до 6,26 ймовірність фізіологічних своєчасних пологів становила близько 0%; від 6,27 до 17,69 балів – 30%; від 17,70 до 21,73 балів – 50%; від 21,74 до 24,72 балів – 70%; більше 24,73 балів – більше 90%.

Прогностична значимість досліджених показників

Коефіцієнт ознаки	Показник	Інформативність для групи I	Інформативність для групи II
x ₁	Ступінь I (нормальний)	4,33	4,04
x ₂	ІІ-1В <	3,81	3,81
x ₃	ІІ-10 >	3,54	3,81
x ₄	ІІ-6 <	4,38	3,81
x ₅	ІІ-4 >	2,99	3,27
x ₆	Епітелій поверхневий в помірній кількості	2,72	2,99
x ₇	Глюкоза амніотичної рідини $\geq 0,5$ ммоль/л	3,24	2,99



Набрані бали

Рисунок 3.1. Загальний вигляд залежності ймовірності фізіологічних своєчасних пологів від набраних балів ризику.

Підсумовуючи, можна зазначити, що дуже ранні ПП розвиваються на тлі переважно необтяженого запальними захворюваннями гінекологічного та соматичного анамнезу, їм не властиві такі ускладнення I та II триместру як безсимптомна бактеріурія, геморагічні виділення, Таким пологам є властивими нормальний вміст прозапальних цитокінів в сироватці та підвищений в цервікальному слизі та амніотичній рідині, що свідчить про хоріальне походження запального процесу. Екстремально недоношені новонароджені мають високу концентрацію прозапальних цитокінів в пуповинній крові, яка не залежить від тривалості часу, що минув від розриву оболонок до розродження. Абсолютна більшість екстремально недоношених новонароджених мають лабораторний критерій СФЗВ, що не супроводжується клінічними та лабораторними проявами запальної реакції у вагітної. Виявлено пряму залежність між виявленням СФЗВ та амніотичною концентрацією СІПІ, що може бути прогностичним чинником.

Матеріали цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Венцківська І.Б., Біла В.В, Вітовський Я.М., Леуш С.Ст., Маланчук О.Б., Загородня О.С. Перебіг пологів на тлі антифосфоліпідного синдрому. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. 5(3(17)). 81-85 <https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.3.17.2015.14> *(Дисертанткою виконано аналіз літературних даних, формулювання висновків)*
2. Біла В.В., Загородня О.С. Кореляція маркерів материнського та плодового запалення. Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 36-42; doi: 10.15574/HW.2024.172.36 *(Дисертантка проводила огляд літературних джерел та формулювання висновків).*
3. Жук С.І., Біла В.В, Ус І.В., Атаманчук І.М. Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу. Здоров'я жінки. 2013. №10: 62-70 *(Авторка провела аналіз літературних джерел, формулювання алгоритмів лікувально-діагностичних заходів).*

4. Венцківська І.Б., Леуш С.Ст., Вітовський Я.М., Біла В.В., Загородня О.С. Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні періоди. *Здоров'я жінки* 2014. №10: 82-84 (Авторкою сформульовано дизайн дослідження, взято участь у частині розроджень та сформульовано висновки).

5. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Ткаліч В.О., Загородня О.С. Передчасна пологова діяльність – патогенетичні відмінності в різні гестаційні терміни// *Strategiczne pytania swiatowej nauki-2014* (Стратегічні питання світової науки) -2014, V 26. – с 6-8. (Авторка виконувала підбір та огляд літературних джерел, підготовку тез до друку).

РОЗДІЛ 4

ПРОЯВИ СИНДРОМУ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

4.1. Клінічні прояви синдрому фетальної запальної відповіді.

Недоношеність представляє собою комплекс чинників, пов'язаних, як з недостатньою тривалістю перебування плода у матці, так і з впливом факторів довкілля на органи та системи, неспроможні повноцінно до них адаптуватися. Прояви недоношеності стосуються як раннього неонатального періоду, так і малюкового періоду, а її наслідки чинять вплив на все подальше життя. Розглядаючи особливості адаптації недоношеного новонародженого слід пам'ятати, що у разі спонтанного розродження на неї впливає як незрілість органів та систем, так і особливості гомеостазу, що сприяли передчасній пологовій діяльності. Зокрема, розглядаючи пологову діяльність як результат реалізації запальної реакції, необхідно враховувати вплив прозапальних чинників на недоношеного новонародженого.

Як показали результати попереднього розділу, вміст прозапальних цитокінів є більшим в пуповинній крові екстремально недоношених, ніж у недоношених від ранніх ПП, частіше виявляють у них зокрема лабораторний критерій СФЗВ.

Наступний розділ присвячено проявам синдрому в неонатальному періоді. До груп включали лише жінок з одноплідною вагітністю, мертвонародження було критерієм виключення з дослідження, тому кількість новонароджених в групах відповідала кількості породіль. В першу чергу було проаналізовано показники неонатальної летальності в групах – до 7 днів життя та до 28 днів життя, що наведено в таблиці 4.1. До ГК належали жінки з фізіологічним перебігом вагітності, частота патологічних пологів у них не перевищувала 25%, випадків неонатальної смертності не було.

Як видно з таблиці 4.1, летальність в групах ПП дуже відрізнялась залежно від гестаційного терміну. Серед недоношених з гестаційним терміном менше 28 тижнів вона була очікувано вищою.

Загалом по 20 новонароджених I та II груп померли до 6 місяців життя, це були виключно діти з гестаційним терміном 22-24 тижнів – загалом летальність склала 19,7%. Переважна більшість смертельних випадків сталась протягом перших 4 тижнів життя.

Таблиця 4.1

Летальність серед новонароджених від передчасних пологів

Тривалість життя	Групи			
	I (n=101)	II (n=102) ^{аф}	III (n=100)	IV (n= 102)
До 7 діб	7 (6,9%) ^о	8 (7,8%) ^о	1 (1,0)	2 (2,0%)
Від 7 до 28 діб	9 (8,9%) ^о	9 (8,8%) ^о	2 (2,0%)	1 (1,0%)
Від 28 діб до 6 місяців	4 (4,0%) ^о	3 (63,7%) ^о	1 (1,0%)	1 (1,0%)

Примітка: ^о - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

Незначна вибірка не дозволить зробити остаточного висновку щодо впливу на летальність способу розродження, це питання буде розглянуто в одному з наступних розділів. Розподіл випадків летальності серед естремально недоношених новонароджених залежно від способу розродження наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Летальність екстремально недоношених дітей залежно від способу розродження

Тривалість життя	I група - КР (n=18)	I група – вагінальні пологи (n=83)	II група –КР (n=4)	II група – вагінальні пологи (n=98)
До 7 діб	1 (5,5%)	6 (7,2%)	-	8 (8,2%)
Від 7 до 28 діб	3 (16,7%)	6(7,2%)	1 (25,0%)	8 (8,2%)
Від 28 діб до 6 місяців	-	4 (4,9%)	-	3 (3,1%)

Всього	4 (22,2%)	16 (19,2%)	1 (25,0%)	19 (19,4%)
--------	-----------	------------	-----------	------------

Результати такого аналізу свідчать, що в даних групах роділь метод розродження не вплинув на показник летальності, і на розподіл цієї летальності на ранню неонатальну, неонатальну та малюкову.

В групах ранніх ПП - по 4 дитини померли до 6 місяців життя, приблизно однаковим був розподіл за тривалістю життя та за гестаційним терміном. Причинами смерті було наростання поліорганної недостатності через вроджене інфекційне ураження легень та некротичний ентероколіт.

Розподіл новонароджених за вагою наведено в таблиці 4.3., цей розподіл також був нерівномірним за рахунок екстремально низької ваги при народженні дітей I та II груп.

Таблиця 4.3

Розподіл недоношених новонароджених за вагою

Вага, г	Групи			
	I (n=101) [£]	II (n=102) [£]	III (n=100)	IV (n= 102)
500-999	73 (72,3%)	74 (72,5%)	-	-
1000-1499	27 (26,7%) [°]	28 (27,5%) [°]	65 (65,0%)	56 (54,9%)
1500- 1999	1 (1,0%) [°]	-	33 (33,0%)	42 (41,1%)
2000-2499	-	-	2 (2,0%)	3 (3,0%)
2500 та більше	-	-	-	1 (1,0%)

Примітка:

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

[£]- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III та IV

Переважає більшість новонароджених I та II груп перебували у ваговій категорії менше 1000 г, лише по 27% були вагою більшою за 1 кг. В групах ранніх ПП абсолютна більшість новонароджених груп III та IV груп були в ваговій категорії 1000- 1499 г, третина в групі III та 41,1% групи IV мали вагу від 1500 до 2000 г.

На розподіл за вагою не впливали ПРПО та тривалість очікувальної тактики – не було відмінностей між групами одних вікових категорій.

Таблиця 4.4 демонструє розподіл новонароджених за шкалою Апгар на I та V хвилині. Цей розподіл також значно відрізнявся залежно від гестаційного терміну.

Таблиця 4.4

Розподіл недоношених новонароджених за оцінкою за Апгар

За Апгар	Групи			
	I (n=101)	II (n=102) [£]	III (n=100)	IV (n= 102)
I хвилинка				
1-2 бали	24 (23,7%) [°]	26 (25,5%) [°]	4 (4,0%)	4 (3,9%)
3-4 бали	77 (76,2%) [°]	75 (73,5%) [°]	63 (63,0%)	56 (54,9%)
5-6 балів	-	1 (1,0%) [°]	33 (33,0%)	42 (41,2%)
V хвилинка				
1-2 бали	20 (19,8%) ^μ	10 (9,8%) [°]	1 (1,0%)	-
3-4 бали	79 (78,2%) ^μ	84 (82,4%) [°]	41 (41,0%)	42 (41,2%)
5-6 балів	2 (2,0%) ^μ	8 (7,8%) [°]	53 (53,0)	52 (51,0%)
7-8 балів	-	-	5 (5,0%)	8 (7,8%)

Примітка:

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

[£] - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III

^μ - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою II

Закономірним результатом було те, що екстремально недоношені новонароджені в переважній більшості своїй мали оцінку за Апгар на першій хвилині 3 або 4 бали (72,3% та 80,4%), а кожен четвертий з них мав критично низьку оцінку за Апгар. Важливо відмітити, що на першій хвилині між новонародженими I та II груп немає відмінностей за їх розподілом по Апгар.

Так само не було відмінностей в розподілі за оцінкою за Апгар новонароджених від ранніх ПП. Переважна більшість таких новонароджених мала при народженні оцінку в 3-4 бали – 63% в групі ПРПО та 54,9% в групі початку пологової діяльності

на тлі інтактних мембран. На відміну від груп дуже ранніх ПП, третина недоношених в терміні 28-34 тижнів на тлі ПРПО мала оцінку на першій хвилині 5-6 балів, а у разі почату пологів на тлі цілих мембран – навіть 41,2%.

Відмінності між групами ранніх ПП присутні на рівні розподілу новонароджених за оцінкою за Апгар на 5-ій хвилині життя. Більшість їх через 5 хвилин адаптації та реанімаційних заходів мала оцінку в 3-4 бали за Апгар (78,2% в групі ПРПО та 82,4% в групі початку пологів на тлі цілих оболонок). Натомість оцінка в 1-2 бали залишилась у кожного п'ятого новонародженого з групи ПРПО та лише у кожного десятого – з групи початку пологів на тлі інтактних мембран. Водночас саме в II групі 7,8% новонароджених на тлі проведених реанімаційних заходів мали на 5-ій хвилині мали оцінку в 5 балів, в групі I – лише 2%. Попри те, що у недоношених новонароджених оцінка за Апгар не має прогностичного значення щодо розвитку притаманних недоношеності ускладнень, такий розподіл є свідченням більш швидкої реакції новонароджених II групи на реанімаційні заходи, відновлення оксигенації крові.

Недоношені від ранніх ПП в половині випадків (53,0% в групі ПРПО та 51,0% в групі пологів на тлі інтактних мембран) на тлі реанімаційних заходів мали через 5 хвилин після народження вже 5-6 балів за Апгар, а 5,0% та 7,8% відповідно – 7 балів. Відмінностей залежно від ПРПО та тривалості очікувальної тактики виявлено не було.

На такій кількості спостережень важко оцінити вплив на адаптацію новонародженого шляху розродження. Втім, новонароджені I та II груп залежно від способу розродження розподілились за оцінкою за Апгар наступним чином (таблиця 4.5).

На оцінку екстремально недоношеного за шкалою Апгар на першій хвилині не має впливу спосіб розродження, ні за умов ПРПО, ні за умов початку пологів на тлі інтактних мембран.

Але вже на 5-ій хвилині розподіл новонароджених I групи є різним залежно від способу розродження – діти, народжені шляхом КР мали вищу оцінку за Апгар, ніж

ті, що народились вагінально. Для групи початку пологів на тлі інтактних мембран такої залежності від способу розродження не виявлено.

Таблиця 4.5

Розподіл екстремально недоношених новонароджених за оцінкою за Апгар залежно від способу розродження

За Апгар	I група - КР (n=18)	I група – вагінальні пологи (n=83)	II група –КР (n=4)	II група – вагінальні пологи (n=98)
I хвилинка				
1-2 бали	4 (22,2%)	20 (24,1%)	1 (4,0%)	25 (25,5%)
3-4 бали	14 (77,8%)	63 (75,9%)	3 (63,0%)	72 (73,5%)
5-6 балів	-	-	-	1(1,0%)
V хвилинка				
1-2 бали	1 (5,5%) ^β	19 (22,9%) ^β	1 (25,0%)	10 (9,2%)
3-4 бали	15(83,2%) ^β	64 (77,1%) ^β	3(75,0%)	81 (82,7%)
5-6 балів	2 (2,0%) ^β	-	-	8 (8,2%)

Примітка β- $p \leq \alpha_2$ при порівнянні КР – вагінальні пологи

Одним з критичних розладів недоношеного новонародженого є дихальні розлади, що зумовлено критичною незрілістю легеневої тканини в екстремально недоношені терміни. Таблиця 4.6 ілюструє методи першої респіраторної допомоги, що їх вимагали діти при народженні.

Можливість неінвазивної респіраторної підтримки стала рушійним кроком в удосконалення виходжування недоношених новонароджених. Корекція дихальної недостатності є більш ефективною за рахунок участі спонтанного дихання

Показанням до застосування інвазивної вентиляції зразу при народженні є відсутність спонтанного дихання або неповноцінність його для підтримки адекватної ситуації. Екстремально недоношені новонароджені в значно більшій частині випадків вимагали інвазивної вентиляції при народженні – в 87,3% в групі початку пологів на

тлі інтактних мембран. В групі ПРПО ця частота також була високою -68,3%, але меншою, ніж в групі II. Це можна пояснити значним часом, що минув від розриву оболонок до розродження в групі I та проведеним в повному обсязі курсом стероїдної профілактики.

Таблиця 4.6

Респіраторна допомога недоношеним новонародженим в пологовій залі

Респіраторна підтримка	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV (n= 102)
Інтубація, ШВЛ	69 (68,3%) ^{°1}	89 (87,3%) [°]	24 (24,0%)	46 (45,1%)
Неінвазивна вентиляція	32 (31,7%) ^{°1}	13 (12,7%) [°]	76 (76,0%)	56 (54,9%)
Введення сурфактанту	35 (34,7%) ^{γ1}	67 (65,7%) [°]	19 (19,0%) ²	31(30,4%)

Примітка – γ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III

¹ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II

² - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Відповідно більшою була частка новонароджених, у яких респіраторна допомога в пологовій залі відбувалась шляхом неінвазивної вентиляції в групі ПРПО (31,7%), ніж в групі початку пологів на тлі інтактних мембран (12,7%).

В групах ранніх ПП необхідність застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) була значно меншою, ніж у екстремально недоношених новонароджених, але теж відрізнялась залежно від наявності часу між розривом плодових оболонок та розродженням. Так, серед недоношених з гестаційним терміном 28-34 тижнів, що народились без ПРПО трохи менше половини вимагали інвазивної вентиляції (45,1%), в той час як у разі ПРПО – лише 24,0%. Це частково також пов'язано з повним курсом стероїдної профілактики, що його отримали пацієнтки з ПРПО, частково – з більшою зрілістю легеневої тканини в ці терміни.

Введення сурфактанту в перші години життя також є регламентованим залежно від респіраторної адаптації новонародженого. Аналогічне пояснення має і відмінність

в необхідності введення в перші години життя - найбільшою вона була в групі дуже ранніх ПП на тлі інтактних мембран- 65,7%. Причиною цього є критична незрілість легеневої тканини в ці терміни та відсутність СП. Новонароджені з тим самим гестаційним терміном, але народжені на тлі ПРПО, які отримали повний курс СП, вдвічі рідше вимагали введення сурфактанту протягом перших 6 годин життя (33,7%).

Рідше вимагали введення екзогенного сурфактанту новонароджені з гестаційним терміном 28-34 тижнів, тут також спостерігаємо відмінність залежно від наявності ПРПО. Новонароджені від пологів на тлі ПРПО демонстрували клінічну необхідність введення сурфактанту лише в 19%, а на тлі пологів, що розпочались на тлі цілих мембран – 30,4% (відмінність має статистичну вірогідність).

Як було зазначено в попередньому розділі, новонароджені I та II груп частіше, ніж діти всіх інших учасниць дослідження, мали лабораторний критерій СФЗВ – вміст ІЛ-6 в пуповинній крові понад 11пг/мл. З 101 новонародженого I групи СФЗП було виявлено у 78, з 102 II групи – у 80. Таблиця 4.7 демонструє залежність застосованої респіраторної допомоги при народженні від лабораторного критерію СФЗВ.

Таблиця 4.7

Респіраторна допомога при народженні екстремально недоношеним новонародженим залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна допомога при народженні	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група – СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
Інвазивна вентиляція	53 (67,9%) ³	16 (70,0%)	70 (87,5%)	19 (86,4%)
Неінвазивна вентиляція	25 (32,1%) ³	7 (30,4%)	10 (12,5%)	3 (13,6%)
Введення сурфактанту	27 (34,6%)	8 (34,7%)	52 (65,0%)	15(65,2%)

Дані такого розподілу вказують, що у недоношених новонароджених з гестаційним терміном менше 28 тижнів наявність СФЗП не впливала на необхідність інвазивної вентиляції при народженні, так само був однаковим і розподіл в межах груп за необхідністю введення сурфактанту.

Таблиця 4.8 демонструє особливості респіраторної допомоги новонародженим від ранніх ПП залежно від наявності СФЗП.

Таблиця 4.8

Респіраторна допомога при народженні новонародженим з гестаційним терміном 28-34 тижнів залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна допомога при народженні	III група – СФЗВ (n=40)	III група – без СФЗВ (n=60)	IV група – СФЗВ (n=4)	IV група – без СФЗВ (n=98)
Інвазивна вентиляція	18 (45,0%) ³	6 (10,0%)	2 (50,0%)	44 (44,9%)
Неінвазивна вентиляція	22 (55,0%) ³	54 (90,0%)	2 (50,0%)	54 (55,1%)
Введення сурфактанту	12 (30,0%) ³	7 (11,7%)	-	31(31,6%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Як показали попередні результати досліджень, у новонароджених з гестаційним віком від 28 до 34 тижнів присутня тісна залежність між тривалістю періоду, що минув між розривом оболонок та розродження. З таблиць 4.6 та 4.8. бачимо, що в групі ПРПО за рахунок очікувального періоду та проведеного курсу СП, необхідність інвазивної вентиляції була меншою, ніж в групі IV, але наявність СФЗВ підвищувала ризик такої необхідності. Аналогічною була закономірність щодо необхідності в екзогенному сурфактанті – на тлі лабораторного прояву СФЗВ така необхідність зростала.

Наступним предметом аналізу щодо перебігу неонатального періоду стала респіраторна функція та способи її підтримки. Для цього у новонароджених вивчено

середню тривалість інвазивної вентиляції, неінвазивної вентиляції, підвищеної подачі кисню, необхідність поновлення допоміжної вентиляції. Результати цієї частини аналізу наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Респіраторна підтримка у недоношених новонароджених

Ознака	Групи			
	I	II	III	IV
Народилось	101	102	100	102
Через 7 днів	94	94	99	100
Через 28 днів	85	85	97	99
Тривалість ШВЛ, дні	8,9±3,8°	8,3±2,1°	3,4±1,4	2,9±0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	47,9 ±8,7°	48,6±4,5°	10,9±1,9	8,7±0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції підвищеним вмістом кисню, дні	30,0±4,9 ¹	37,8±3,7	3,7±2,8	2,9±1,9

Примітка – γ - p≤0,05 при порівнянні з групою III

° - p≤ 0,05 при порівнянні з групою III та IV

¹- p≤0,05 при порівнянні з групою II

²- p≤0,05 при порівнянні з групою IV

Тривалість інвазивної вентиляції легень була більшою у екстремально недоношених новонароджених, що пов'язано з більшою незрілістю легеневої тканини в ці терміни. Між групами не було відмінностей за такою тривалістю – у тих новонароджених, що потребували інвазивної вентиляції, в групі ПРПО вона в середньому тривала 8,9 днів, в групі початку пологів на тлі інтактних мембран – 8,3 днів. Крім того, що необхідність в ШВЛ серед недоношених терміном 28-34 тижнів була менш поширеною, тривалість її також була меншою - 3,4 дні в групі ПРПО та 2,9 дні в групі початку пологів на тлі інтактних мембран.

Тривалість неінвазивної вентиляції була довшою у новонароджених всіх груп. Екстремально недоношені вимагали її в середньому протягом 47,9 днів в групі ПРПО,

48,6 днів- в групі початку пологів на тіл цілих мембран. Недоношені від ранніх ПП – 10,9 та 8,7 днів відповідно. Неінвазивна дихальна підтримка є сучасним способом реанімації недоношених, що забезпечує збагачення крові киснем без механічного втручання в легеневе дерево. Її здійснюють за різними параметрами, постачаючи для вдиху чисте повітря чи повітря з підвищеним вмістом кисню. Можливість насичення крові киснем в кожному разі визначається зрілістю легеневої тканини та її здатністю до повноцінного функціонування, тому важливо було оцінити тривалість необхідності подачі підвищеного вмісту кисню при неінвазивній вентиляції. У екстремально недоношених новонароджених протягом 34,9 та 37,8 днів в I та II групах відповідно зберігалась необхідність збагачення повітря, що вдихається, киснем, що складало близько половини всього часу, що вони вимагали допоміжної вентиляції. Новонароджені від ранніх ПП вимагали додаткової подачі кисню протягом 3,7 днів в групі III та 2,9 днів в групі IV, що не перевищувало третини всього часу допоміжної вентиляції легень.

Таким чином, новонароджені від ранніх ПП частіше для підтримки сатурації мали достатнім втручанням неінвазивні методи вентиляції та швидше демонстрували дозрівання легеневої тканини, ніж екстремально недоношені новонароджені. Втім важливо було оцінити вплив СФЗП на процес адаптації дихальної функції в обох категоріях новонароджених, результати такого аналізу наведено в таблицях 4.10 та 4.11.

Як вже було показано вище, в групі новонароджених віж дуже ранніх ПП на тлі ПРПО СФЗВ не чинив впливу на вибір методу респіраторної допомоги при народженні. Втім наявність синдрому значно змінила тривалість респіратрної підтримки – штучна вентиляція у тих новонароджених, які її потребували, на тлі СФЗВ тривала в середньому 12,4 днів, без нього – 7,1 день, неінвазивна вентиляція - 20,4 та 14,5 днів, відмінність в обох випадках має статистичну вірогідність. Увагу на себе звертає також тривалість необхідності додаткової подачі кисню при неінвазивній вентиляції новонародженим цієї групи – на тіл СФЗВ вона в середньому склала 14,9 днів, більше половини всієї тривалості респіраторної допомоги. У новонароджених без лабораторних проявів СФЗВ повітря для неінвазивної вентиляції збагачували

киснем протягом 6,6 днів, тобто менше половини часу всієї респіраторної підтримки. Такі відмінності у новонароджених з однаковим гестаційним терміно свідчать, що СФЗВ чинить негативний вплив на дозрівання легеневої тканини.

Таблиця 4.10

Респіраторна підтримка екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна підтримка	I група – СФЗВ	I група – без СФЗВ	II група – СФЗВ	II група – без СФЗВ
Народилось	78	23	80	22
Через 7 днів	73	21	74	20
Через 28 днів	67	18	68	17
Тривалість ШВЛ, дні	12,4 ±0,6 ³	7,1±3,9	10,2 ±0,7 ^o	6,2±1,4
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	52,4±7,1 ³	40,5±9,4	50,3±6,4 ³	42,1± 0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції з підвищеним вмістом кисню, дні	34,9±6,3 ³	26,6±6,7	40,3 ±3,6 ³	35,1 ±2,9

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

У екстремально недоношених новонароджених від пологів, що розпочались на тлі цілого плодового міхура, спостерігаємо аналогічний розподіл залежно від наявності СФЗВ. Тривалість ШВЛ в асоціації з синдромом зростала від 6,2 днів до 10,2 днів, неінвазивної вентиляції – від 40,5 днів до 52,4 днів. На тлі СФЗВ необхідність додаткової подачі кисню зберігалась протягом 39,4 днів, тобто теж майже половину часу всієї респіраторної підтримки, без ознак синдрому – лише 26,6 днів, що менше третини всієї тривалості допоміжної вентиляції. Ця тривалість була найменшою серед екстремально недоношених новонароджених, тобто попри переважну відсутність повного курсу СП, пологи на тлі цілого плодового міхура без СФЗВ є найбільш сприятливими умовами для дозрівання легеневої тканини.

У новонароджених в гестаційний термін 38-34 тижнів також було виявлено пролонгування необхідності респіраторної підтримки залежно від наявності синдрому запальної відповіді у плода.

Таблиця 4.11

Респіраторна підтримка новонароджених з гестаційним терміном 28-34 тижнів залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна підтримка	III група – СФЗВ	III група – без СФЗВ	IV група –СФЗВ	IV група – без СФЗВ
Народилось	40	60	4	98
Через 7 днів	39	60	4	9
Через 28 днів	38	59	3	96
Тривалість ШВЛ, дні	5,8±0,5 ³	2,0±0,7	3,4±0,6	2,0±0,4
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	23,5±0,7	20,0±0,9	14,7±0,9	16,3±0,7
Тривалість неінвазивної вентиляції з підвищеним вмістом кисню, дні	5,7±0,6 ³	1,9±1,2	3,6±0,8	2,8±0,8

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Як вже було зазначено вище, новонароджені від ранніх ПП рідше мали необхідність інвазивної вентиляції, ніж екстремально недоношені. Як інвазивна, так і неінвазивна вентиляція мала у таких новонароджених меншу тривалість. Якщо новонароджені від пологів з ПРПО в ці терміни рідше вимагали штучної вентиляції, то у разі необхідності вона у них тривала довше, ніж у новонароджених від пологів на тіл інтактних мембран. Розподіл з урахуванням лабораторного прояву СФЗВ засвідчив, що серед новонароджених з ПРПО та синдромом запальної відповіді, у разі необхідності інвазивної вентиляції вона тривала довше (5,8 днів), ніж у новонароджених без запальної реакції (2,0 днів). У новонароджених від ранніх ПП на

тлі цілих плодових оболонок такої закономірності виявлено не було (3,4 та 2,0 дні відповідно).

В обох групах недоношених новонароджених з гестаційним терміном 28-34 тижнів тривалість неінвазивної вентиляції не залежала від наявності СФЗВ, але відмінності було виявлено в тривалості необхідності збагачення киснем повітря, що вдихається. У новонароджених від ПРПО наявність СФЗВ збільшувала необхідність додаткової подачі кисню від 1,9 до 5,8 днів, у дітей від пологів на тлі цілих інтактних мембран такої закономірності не виявлено. Тобто і в цій віковій категорії СФЗВ негативно впливає на дозрівання легеневої тканини.

Для подальшої оцінки стану новонароджених було проаналізовано частоту уражень нервової системи в різні гестаційні терміни.

Таблиця 4.12

Ураження нервової системи у недоношених новонароджених

Ознака	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV(n=102)
ПВК I – II ст	46 (45,5%) [°]	41 (47,1%) [°]	13 (13,0%)	16 (15,7%)
ПВК III – IV ст	24 (23,8%) [°]	26 (25,5%) [°]	7 (7,0%)	8 (7,8%)
ПВЛ	6(5,9%) [°]	5 (4,9%) [°]	1 (1,0%)	1 (1,0%)

Примітка – ° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

¹- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II

²- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

ПВК є типовим ускладненням недоношеності, в патофізіологічній основі якого лежить існування гермінативного матриксу – скупчення розширених судин в основі четвертого мозкового шлуночку. Гермінативний матрикс є необхідною умовою інтенсивного кровопостачання головного мозку, що розвивається. Система розгалужених судин зазнає зворотного розвитку від 32 тижнів вагітності, саме тому новонароджені з меншим гестаційним терміном мають ризик розриву цих судин та формування крововиливів в порожнину IV шлуночку або навколо нього.

Тяжкість ПВК було визначено за даними нейросонографії: I ступінь констатували за наявності крововиливу, обмеженого гермінативним матриксом, II- за поширення крововиливу за межі гермінативного матриксу в шлуночок, але без його дилатації, III – за поширення крововиливу до шлуночку головного мозку, що призводить до його дилатації, IV – за поширення крововиливу в паренхіму мозку.

Причинами травмування судин гермінативного матриксу можуть бути механічні – стискання голівки в пологах та судинні – підвищена ламкість судинної стінки через запальний процес.

Очікуваною та легкою для пояснення є більша частота ПВК у екстремально недоношених новонароджених - важкого чи легкого ступеню вони були виявленими у 69,3% новонароджених групи I та 65,7% - групи II. Недоношені від ранніх ПП мали це ускладнення значно рідше – в 20% в групі ПРПО та 23,5% в групі пологів на тлі цілих оболонок. В усіх новонароджених домінували ПВК I та II ступеню, більш тяжкі форми констатовано у кожного четвертого екстремально недоношеного новонародженого та не у більше, ніж 8% недоношених від ранніх ПП.

ПВЛ ще одне ураження нервової системи, що ускладнює недоношеність та є пов'язаним з особливостями внутрішньоутробного розвитку. Розподіл басейну судин в потиличній частині головного мозку створює трикутну зону тимчасового збідненого кровопостачання, яка існує до 30-32 тижнів вагітності. Коливання артеріального тиску при народженні та сатурації після народження формують зону ішемії тут, яка в подальшому розвитку заміщується сполучною тканиною з організацією кіст. В історичному контексті ПВЛ є дуже поширеним ускладненням недоношеності та разом з ПВК створюють морфологічний субстрат всіх віддалених розладів неврологічного розвитку. Сучасний підхід до ведення ПП передбачає методику нейропротекції та стабілізації оксигенації крові в пологовій залі, тому наразі частота ПВЛ є критично меншою. Серед екстремально недоношених новонароджених ПВЛ сформувалась у 5,9% в I групі та у 4,9% - в II, після ранніх ПП – в одиничних випадках.

Враховуючи роль запального процесу у формуванні ПВК та ПВЛ було проаналізовано залежність їх частоти від СФЗВ, виявленого у новонародженого. Результати наведено в таблицях 4.13 та 4.14.

Як бачимо з таблиці 4.13, СФЗВ чинить потужний вплив на ускладнення недоношеності з боку нервової системи у екстремально недоношених новонароджених. Так, у новонароджених з лабораторним критерієм запального процесу, загальна частота ПВК сягнула 76,2% на тлі ПРПО та 75,0% при пологах на тлі цілого плодового міхура, діти без лабораторних ознак запалення мали це ускладнення – в 39,1% та 31,8% відповідно. Відмінності зберігаються і при врахуванні тяжкості крововиливу – як ПВК I-II ст, так і III-IV у новонароджених з СФЗВ було діагностовано двічі частіше. Низька частота ПВЛ в цілому не дає можливості виявити її залежність від СФЗП.

Таблиця 4.13

Ураження нервової системи екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Ознака	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група – СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
ПВК I- II ступеню	39 (50,0%) ³	7 (30,4%)	38 (47,5%)	3 (13,6%)
ПВК III-IV ступеню	22(28,2%) ³	2 (8,6%)	22(27,5%) ³	2 (9,1%)
ПВЛ	5 (6,4%)	1 (4,3%)	4 (5,0%)	1(4,5%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

На відміну від екстремально недоношених новонароджених, діти, народжені в гестаційний термін 28-34 тижнів не лише значно рідше мали ураження нервової системи, у них ще й не виявлено залежності частоти та тяжкості цих ускладнень від активності запального процесу.

Ураження нервової системи новонароджених від ранніх ПП залежно від СФЗВ

Ураження нервової системи	III група – СФЗП (n=40)	III група – без СФЗП (n=60)	IV група – СФЗП (n=4)	IV група – без СФЗП (n=98)
ПВК I-II ст	7 (17,5%)	8 (13,3%)	1(25,0%)	15(15,3%)
ПВК III-IV ст	2 (5,0%)	5 (8,3)	-	8 (8,2%)
ПВЛ	-	1 (1,7%)	1 (25,0%)	-

Між новонародженими з синдромом запальної відповіді та без нього не було виявлено відмінностей в частоті шлуночкових крововиливів та лейкомаляції, тобто в цій гестаційній категорії СФЗВ не чинить додаткового впливу на ураження нервової системи.

НЕК є поширеним ускладненням недоношеності, що виникає внаслідок ішемічного ураження епітелію кишечника як в інтранатальному періоді, так і через настабільність оксигенації після народження.

НЕК у недоношених новонароджених

Стадія НЕК	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV(n=102)
Підозра на НЕК	38 (37,6%) [°]	41 (40,6%) [°]	23 (23,0%)	21 (20,6%)
Явний НЕК, зворотній	29 (28,7%) [°]	22 (21,6%) [°]	9 (9,0%)	10 (9,8%)
Явний НЕК, незворотній	10 (9,9%) [°]	15 (14,7%) [°]	6 (6,0%)	5 (4,9%)
Прогресуючий НЕК	8 (7,9%) [°]	7 (6,9%)	-	1 (1,0%)

Примітка – ° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

Впровадження технологій стабілізації дихання на пуповині, що пульсує, введення екзогенного сурфактанту дозволило значно зменшити частоту цього ускладнення. НЕК порушує адаптацію недоношеного новонародженого до ентерального годування, а перфоративні форми, особливо у дитини з екстремально низькою масою тіла є однією з причин неонатальної смертності. Таблиця 4.15. містить інформацію про частоту НЕК в групах новонароджених.

Різні стадії прогресування НЕК були більш поширеними в групах екстремально недоношених новонароджених, пояснення цьому лежить в більш вираженій їх незрілості. В цілому 85% з них мали прояви НЕК, переважно на стадії підозри – 37,6% в групі ПРПО та в 40,6% в групі пологів на тлі інтактних мембран, серед новонароджених від ранніх ПП лише 23,0% та 20,6% відповідно. 38,6% новонароджених групи I та 36,3% - групи II мали явний НЕК, на зворотній чи незворотній його стадії, в групах дітей від ранніх ПП лише 15,0% та 14,7% відповідно. Нарешті найбільш вагомою була відмінність за частотою хірургічного НЕК, який було зафіксовано у 8 дітей I групи та 7 – II, лише одна дитина від ранніх ПП мала таку стадію захворювання.

Вплив СФЗВ на розвиток НЕК показано в таблицях 4.16 та 4.17.

Таблиця 4.16

НЕК у екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Стадія НЕК	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група – СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
Підозра на НЕК	31 (39,7%)	7 (30,4%)	29 (36,3%)	7 (31,8%)
Явний НЕК, зворотній	25 (32,1%) ³	4 (5,1%)	19 (23,8%) ³	3(13,6%)
Явний НЕК, незворотній	9 (11,5%) ³	1 (4,3%)	13 (16,3%) ³	2 (9,1%)
Прогресуючий НЕК	7 (9,0%) ³	1 (4,3%)	6 (7,5%) ³	1(4,5%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Серед екстремально недоношених новонароджених від пологів на тлі ПРПО загальна частота НЕК склала 85%. Якщо розподілити їх за наявністю запальної реакції пуповинної крові, то 91% дітей з СФЗВ мали прояви НЕК, без СФЗВ – лише 56,5%. Для стадії підозри на НЕК, відмінностей між новонародженими не виявлено - третина дітей як з СФЗВ, так і без нього, мала такі ознаки. Натомість серед новонароджених з СФЗВ 43,6% мали явний НЕК, а 9,0% - хірургічну його стадію, серед дітей без СФЗВ лише 21,7% та 4,3%.

Аналогічний розподіл спостерігаємо у екстремально недоношених від пологів на тлі інтактних мембран - кожен третій з них незалежно від запального статусу пуповинної крові мав прояв НЕК та стадії підозри, але явний НЕК виявляли значно частіше на тлі СФЗВ – у 40% новонароджених, ніж без синдрому -22,7%. Так само частіше (7,5% проти 4,5%) було констатовано хірургічні форми НЕК. Таким чином, СФЗВ сприяє більш частим та тяжким проявам НЕК у екстремально недоношених новонароджених.

Такої закономірності не виявлено для недоношених від ранніх ПП. Крім того, що прояви НЕК на всіх стадіях у них були загалом рідше, ніж у екстремально недоношених, на частоту та тяжкість його не чинив впливу СФЗВ.

Таблиця 4.17

НЕК у новонароджених від ранніх ПП залежно від СФЗВ

Стадія НЕК	III група – СФЗП (n=40)	III група – без СФЗП (n=60)	IV група –СФЗП (n=4)	IV група – без СФЗП (n=98)
Підозра на НЕК	10 (25,0%)	13 (21,6%)	1 (25,0%)	20 (20,5%)
Явний НЕК, зворотній	3 (7,5%)	6 (10,0%)	-	10 (10,2%)
Явний НЕК, незворотній	3(7,5%)	3 (5,0%)	-	5 (5,1%)
Прогресуючий НЕК	-	-	-	1 (1,0%)

Новонароджені в термін 28-34 тижнів на тлі ПРПО як з СФЗП, так і без нього, мали однакову частоту проявів НЕК – 40,0% та 36,7% відповідно.

Розподіл за стадією прогресування також не виявив залежності від СФЗВ в обох категоріях пологів.

Ускладнення з боку дихальної системи також є вагомим чинником ризику для майбутнього здоров'я новонародженого. Інфільтрація легеневої тканини, що є морфологічним субстратом пневмонії, порушує нормальну регуляцію оксигенації крові, продовжує час необхідності вентиляції, як інвазивної, так і неінвазивної.

Таблиця 4.18.

Прояви інфікування у недоношених новонароджених

Ознака	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV(n=102)
Пневмонія	43(42,6%) ¹	22 (21,6%)	47 (47,0%) ²	28 (27,5%)
Шкірні прояви	22 (21,8%) ¹	11 (10,8%)	28 (28,0%) ²	14 (13,7%)
Неонатальний гепатит	2 (2,0%)	3 (3,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)
Неонатальний менінгіт	2 (2,0%)	2(2,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)

Примітка: ¹- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II

²- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Вроджена пневмонія може мати як первинне походження щодо розвитку пологової діяльності, так і буде наслідком вторинного інфікування на тлі тривалого періоду між розривом плодових оболонок та розродженням. Це підтверджується наявністю такого ускладнення як у новонароджених I та III груп, так і II та IV.

Так, в групах ПРПО у новонароджених пневмонію було виявлено у 42,6% випадків в терміни 22-27 тижнів, у 47,0% дітей з гестаційним терміном 28-34 тижнів. Натомість в групах початку пологів на тлі цілих мембран пневмонію було діагностовано у 21,6% та 27,5% відповідно, тобто можна зробити висновок, що половина випадків пневмоній є асоційованою з тривалим періодом між розривом оболонок та розродженням. Для підтвердження цієї гіпотези було проведено

кореляційний аналіз методом Спірмана. Для пологів на тлі ПРПО в екстремально недоношені терміни коефіцієнт кореляції між часом, що минув між ПРПО та розродженням та розвитком пневмонії у новонародженого склав 0,29, тобто тривалість цього періоду не збільшувала ризику пневмонії. Натомість в групі ранніх ПП позитивна кореляція між часом, що минув між розривом оболонок та розродженням, мала коефіцієнт 0,71, що свідчить про помірний зв'язок між цими явищами.

Шкірні прояви інфекційного процесу також є досить поширеним явищем у недоношених, закономірність їх виявлення була подібною до пневмонії – у кожного десятого новонародженого з початком пологів на тлі цілого плодового міхура (10,8% з терміном 22-27 тижнів та 13,7% з терміном 28-34 тижнів) та у кожного п'ятого - від пологів на тлі ПРПО (21,8% та 28,0% відповідно). Позитивний кореляційний зв'язок між часом, що минув від розриву оболонок до розродження, та шкірними проявами інфікування є помірним лише для III групи (коефіцієнт кореляції 0,78), для екстремально недоношених новонароджених – слабким (коефіцієнт кореляції 0,23).

Інші клінічні прояви вродженого інфікування (гепатит та менінгіт зокрема) було в усіх групах представлено поодинокими випадками, які не можна проаналізувати статистично.

На тлі відсутнього кореляційного зв'язку між часом між розривом плодових оболонок та клінічними проявами внутрішньоутробного інфікування, важливо проаналізувати їх залежність від СФЗП, що показано в таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

Поширеність пневмонії та шкірних проявів у екстремально недоношених новонароджених залежно від СФЗВ

Ознака	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група –СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
Пневмонія	33 (42,3%)	10 (43,5%)	17 (21,3%)	5 (22,7%)
Шкірні прояви інфікування	17 (21,8%)	5 (21,7%)	8 (10,0%)	3(13,6%)

Як демонструє таблиця 4.18, попри значну поширеність СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених, частота клінічних проявів інфікування не зростає на тлі цього синдрому. Поширеність пневмонії та шкірних проявів вродженого інфікування не відрізнялась залежно від наявності запальної реакції пуповинної крові.

Протилежну залежність спостерігаємо у новонароджених від ранніх ПП (таблиця 4.19).

Таблиця 4.19

Клінічні прояви внутрішньоутробного інфікування у новонароджених від ранніх ПП

Ознака	III група – СФЗВ (n=40)	III група – без СФЗВ (n=60)	IV група – СФЗВ (n=4)	IV група – без СФЗВ (n=98)
Пневмонія	25 (62,5%) ³	22 (36,7%)	3 (75,0%)	25 (25,5%)
Шкірні прояви інфікування	18 (45,0%) ³	10 (16,7%)	3 (75,0%)	11 (11,2%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

У новонароджених цієї гестаційної категорії СФЗВ було виявлено значно рідше, ніж у екстремально недоношених новонароджених. Але СФЗВ у таких недоношених асоціюється з більш високою частотою пневмонії – її було діагностовано у 62,5% новонароджених з виявленими запальними змінами пуповинної крові та лише у 36,7% -без них в групі ПРПО, в групі початку пологів та тлі цілих амніотичних мембран – 75,0% та 25,5% відповідно. Подібну закономірність було виявлено для шкірних висипань інфекційного походження – СФЗВ збільшував їх частоту з 16,7% до 45,0% у новонароджених від пологів на тлі ПРПО та від 11,2% до 75,0% в групі пологів на тлі цілих плодових мембран.

Інвазивна вентиляція незрілої легеневої тканини за рахунок створення нерівномірного тиску в альвеолах порушує формування правильного співвідношення

альвеолярної тканини та сполучної тканини основ бронхіол, тобто утворюється морфологічний субстрат БЛД.

БЛД визначали як клінічну ситуацію необхідності збагачення киснем повітря, що вдихається, протягом 28 днів та більше від народження. В групах новонароджених від ранніх ПП не спостерігали таких клінічних ситуацій. Легку БЛД визначали як ситуацію достатньої сатурації при диханні кімнатним повітрями в 36 тижнів умовного гестаційного віку. БЛД середньої тяжкості – як необхідність збагачення повітря, що вдихається, менше ніж 30% кисню. Тяжкою БЛД вважали необхідність подачі додаткового кисню понад 30% або вентиляції під позитивним тиском.

Застосування сучасних методик респіраторної підтримки призвели до відсутності БЛД у недоношених з гестаційним терміном більше 28 тижнів.

Таблиця 4.20

БЛД у екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Ознака	I група – СФЗВ (n=70)	I група – без СФЗВ (n=15)	II група – СФЗВ (n=69)	II група – без СФЗВ (n=16)
БЛД легкого ступеню	11 (15,7%) ³	1 (6,7%)	10 (14,4%) ³	1 (6,3%)
БЛД середнього та тяжкого ступеню	10 (14,3%) ³	1 (6,7%)	8 (13,0%) ³	1(6,3%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Серед новонароджених I групи частота формування БЛД склала 27,0%, половина з цих випадків мала легкий перебіг (14,7%), половина – середній та тяжкий (12,9%). Як вже було показано вище, новонароджені з СФЗВ мали більшу тривалість як інвазивної, так і неінвазивної вентиляції. Тому очікуваною була статистично вірогідна частота БЛД як легкого ступеню (15,7%) у новонароджених з СФЗВ, ніж без нього (6,7%), так і тяжкого ступеню (14,3% проти 6,7%).

Розподіл у новонароджених від ранніх ПП на тлі цілих мембран був подібним. Загальна частота БЛД у них склала 21,2%, так само розподілившись на 12,9% легкого ступеню та 10,6% - середнього та важкого ступеню. В цій групі новонароджених СФЗП також збільшував частоту БЛД з 6,3% до 14,4% на тлі ПРПО та з 6,3% до 13,0% у разі пологів на тлі цілих амніотичних мембран.

Таким чином, клінічний перебіг неонатального періоду у екстремально недоношених новонароджених має ряд рис, що є пов'язаними не лише з морфо-функціональною незрілістю. Висока частота СЗФВ у них не впливала на необхідність інвазивної вентиляції та введення сурфактанту при наданні першої допомоги при народженні. Не впливала наявність СФЗВ і на частоту клінічних проявів внутрішньотрубного інфікування (пневмонії та шкірних проявів). Водночас наявність системної запальної реакції у екстремально недоношених новонароджених є асоційованою з більшою тривалістю інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також з більш тривалою необхідністю збагачення киснем повітря, що вдихається. СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених збільшує частоту та тяжкість ПВК, НЕК та БЛД.

4.2. Лабораторні прояви вродженого інфікування у екстремально недоношених новонароджених

Як вже було показано вище, екстремально недоношеним новонародженим є властивою висока частота СФЗВ, а саме – виявлення підвищеної концентрації ІЛ-6 в пуповинній крові при народженні. В попередньому підрозділі було показано, що СЗФВ впливає на клінічний перебіг неонатального періоду, цей підрозділ присвячено лабораторним критеріям інфікування, що їх виявлено у новонароджених.

Гемограма є найбільш поширеним досліджень, що має досить високу інформативність. Традиційно критерієм запальної реакції є вміст лейкоцитів та кількість молодих їх форма, а також – рівень гемоглобіну та тромбоцитів. Поширеність відхилень таких показників від норми, визначених через 24 години від народження, показано в таблиці 4.21.

Найдоступнішим критерієм запального процесу є зростання кількості лейкоцитів понад $12 \times 10^9/\text{л}$, втім ознака є малоспецифічною. На цей показник впливає багато

чинників, серед яких викид стероїдних гормонів наднирниками, що супроводжує пологову діяльність. Хоч матеріал для дослідження було набрано через 24 години після народження та ефект пологів на показники було зменшено, все одно частота виявлення такого явища в усіх групах новонароджених була високою – між 65 та 69%.

Більш чутливою ознакою активного запального процесу є збільшена кількість лейкоцитів понад $20 \times 10^9/\text{л}$, вона належить до лабораторних критеріїв сепсису. Таку лабораторну ознаку виявлено у кожного десятого новонародженого, ПП у яких розпочинались на тлі цілого плодового міхура (10,7% з гестаційним терміном 22-27 тижнів та 13,7% - в 28-34 тижні).

Таблиця 4.21

Показники гемограми у недоношених новонароджених

Ознака	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV(n=102)
Лейкоцитоз більше $12 \times 10^9/\text{л}$	67 (66,3%)	71 (69,6%)	66 (66,0%)	67(65,7%)
Лейкоцитоз більше $20 \times 10^9/\text{л}$	31(30,7%) ¹	11 (10,8%)	45 (45,0%) ²	14 (13,7%)
Лейкопенія менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$	14 (13,9%) ^o	15 (14,7%) ^o	7 (7,0%) ²	2 (2,0%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	26 (25,7%) ¹	13 (12,7%)	24 (24,0%) ²	12 (11,8%)
Нв менше 120 г\л	45 (44,6%) ^o	48 (47,1%) ^o	24 (24,0%) ²	12 (11,8%)
Тромбоцити менше $150 \times 10^9/\text{л}$	39 (38,6%) ^o	22(21,6%)	28 (28,0%)	21 (20,6%)

Примітка: ^o - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

¹ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II

² - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Очікувано, що більш поширеним такий лейкоцитоз був серед новонароджених від ПП на тлі ПРПО – 30,7% та 45,0% відповідно, відмінності від груп I та III є статистично вірогідними. Звертає на себе увагу, що попри більшу тривалість очікуваної тактики при ПРПО на тлі екстремально недоношеної вагітності, ніж при

ранніх ПП, та попри значно більшу поширеність лабораторної ознаки СФЗВ, частота високого лейкоцитозу в групі I була меншою, ніж в групі III.

Лейкопенія менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ також належить до лабораторних критеріїв сепсису. Патогенетично ця ознака свідчить про більше виснаження імунної відповіді на тлі інфекційного процесу, ніж лейкоцитоз. Можна припустити, що СФЗВ у новонароджених I та II групи у разі розвитку інфекційного процесу сприяє саме прояву лейкопенії, а не лейкоцитозу. Лейкопенію виявлено у 13,9% екстремально недоношених новонароджених від пологів на тлі ПРПО та у 14,7% пологів на тлі цілих амніотичних мембран, у новонароджених від ранніх ПП – 7,0% та 2,0% відповідно.

Поява молодих форм лейкоцитів часткою понад 10% від загальної кількості є наступною ознакою септичного характеру інфекційного характеру. Відмінність між новонародженими за цією ознакою залежала від передчасного розриву плодових оболонок. Новонароджені від пологів на тлі цілого плодового міхура мали таку лабораторну ознаку в 12,7% в терміні 22-27 тижнів та 11,8% - в терміні 28-34 тижнів, діти від пологів на тлі ПРПО – в 25,7% та 24,0% відповідно.

Виявлені зміни в лабораторних показниках викликали інтерес з точки зору впливу на них СФЗВ, такий аналіз наведено в таблицях 4.22 та 4.23.

Як вже було зазначено вище, абсолютна більшість екстремально недоношених новонароджених мали підвищений вміст лейкоцитів в периферійній крові, однак недостатній для констатації септичного стану. Таке зростання вмісту лейкоцитів у недоношених від пологів на тлі ПРПО не залежало від наявності СФЗВ (66,7 та 65,2% відповідно). Зростання вмісту лейкоцитів понад $20 \times 10^9/\text{л}$, що є лабораторним критерієм сепсису, було менш поширеним серед таких новонароджених, але також не відпрізнялась у дітей СФЗВ та без нього (32,0% та 26,1% відповідно). Істотні відмінності виявлено щодо лейкопенії, як одного з можливих діагностичних критеріїв сепсису – СФЗВ збільшував поширеність цієї ознаки від 4,3% до 16,7%. Таким чином, перебіг інфекційного процесу у новонародженого на тлі СФЗВ частіше супроводжується лейкопенією. На частоту збільшення кількості молодих форм лейкоцитів понад 10% у новонароджених від дуже ранніх ПП СФЗВ не чинив впливу

– 26,6% у дітей з запальними змінами пуповинної крові при народженні та 26,1% - без нього.

Таблиця 4.22

Показники гемограми у екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Показник	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група – СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
Лейкоцитоз більше $12 \times 10^9/\text{л}$	52 (66,7%)	15 (65,2%)	56 (70,0%)	15 (68,1%)
Лейкоцитоз більше $20 \times 10^9/\text{л}$	25 (32,0%)	6 (26,1%)	9 (11,3%)	2 (9,0%)
Лейкопенія менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$	13(16,7%) ³	1 (4,3%)	14 (17,5%) ³	1 (4,5%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	20 (26,6%)	6 (26,1%)	10 (12,5%)	3 (13,6%)
Hb менше 120 г\л	40 (51,3%) ³	5 (21,7%)	42 (52,5%) ³	6 (27,3%)
Тромбоцити менше $150 \times 10^9/\text{л}$	35 (44,8%) ³	4 (17,3%)	19 (23,8%) ³	3 (13,6%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Подібну закономірність виявлено і для екстремально недоношених новонароджених від пологів на тлі цілого плодового міхура. Поширеність помірного лейкоцитозу не залежала від СФЗВ – 70,0% та 68,1%, вираженого лейкоцитозу також була однаковою у новонароджених з запальною реакцією пуповинної крові та без неї (11,3% та 9,0% відповідно). 14 із 15 випадків виявленої лейкопенії в цій групі новонароджених мали місце саме на тлі СФЗВ. Таку закономірність можна пояснити виснаженням кісткового мозку ще у внутрішньоутробному періоді за рахунок потужної цитокінової стимуляції на синдрому запальної відповіді. На частоту високого вмісту молодих форм СФЗВ впливу не чинив.

Припущення про пригнічення кісткового мозку на тлі тривалої його внутрішньоутробної стимуляції може підтвердити і розподіл таких ознак, як анемія

та тромбоцитопенія через 24 години від народження. У екстремально недоношених новонароджених таке явище спостерігали частіше, ніж у недоношених від ранніх ПП. Наявність СФЗВ збільшує частоту анемії у недоношених від пологів на тлі ПРПО від 21,7% до 51,3%, у новонароджених від пологів на тлі цілого плодового міхура – від 27,3% до 52,5%. Слід зазначити, що через 24 години від народження ПВК ще не можуть бути причиною анемічного синдрому, тому зниження вмісту гемоглобіну має інше походження, а саме – пригнічення кісткового мозку.

Таблиця 4.23

Показники гемограми у недоношених від ранніх ПП залежно від наявності СФЗВ

Показник	III група – СФЗВ (n=40)	III група – без СФЗВ (n=60)	IV група – СФЗВ (n=4)	IV група – без СФЗВ (n=98)
Лейкоцитоз більше $12 \times 10^9/\text{л}$	28 (70,0%)	38 (36,7%)	3 (75,0%) ³	25 (25,5%)
Лейкоцитоз більше $20 \times 10^9/\text{л}$	18 (45,0%) ³	10 (16,7%)	3 (75,0%) ³	11 (11,2%)
Лейкопенія менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$	3 (7,5%)	4 (6,7%)	-	2 (2,0%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	18 (45,0%) ³	6 (10,0)	1 (25,0%)	11 (11,2%)
Нв менше 120 г\л	9 (22,5%)	15 (25,0%)	1 (25,0%)	11 (11,2%)
Тромбоцити менше $150 \times 10^9/\text{л}$	12 (30,0%)	16 (26,7%)	1 (25,0%)	20 (20,4%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Так само спостерігаємо залежність тромбоцитопенії від СФЗВ у недоношених цієї гестаційної категорії – 17,3% проти 44,8% в I групі та 13,6% проти 23,8% - в II.

Цей розподіл демонструє, що у недоношених від ранніх ПП синдром запальної відповіді (у вигляді зростання вмісту прозапального ІЛ-6) є асоційованим з проявами інфекційного процесу (значним лейкоцитозом та появою незрілих форм лейкоцитів).

Наявність СФЗВ збільшує частоту вираженого лейкоцитозу від 16,7% до 45,0% в групі новонароджених від пологів на тлі ПРПО та від 11,2% до 75% в групі пологів на тлі цілого плодового міхура, частоту появи молодих форм лейкоцитів від 10,0% до 45% в групі ПРПО. Запальна реакція у плодів цього гестаційного віку є асоційованою з інфекцією.

Універсальним маркером запального процесу є С-реактивний білок. Синтезований в печінці, він бере участь у реалізації імунної відповіді на проникнення до організму бактеріального збудника або масивну клітинну загибель. У новонароджених вміст С-реактивного білка різко зростає при внутрішньоутробному інфікуванні. В таблиці 4.24. показано розподіл новонароджених за рівнем підвищеного вмісту показника.

Таблиця 4.24

Розподіл недоношених новонароджених за вмістом маркерів запального процесу

Ознака	Групи			
	I (n=101)	II (n=102)	III (n=100)	IV(n=102)
С-реактивний білок 0,5-30 мг/л	20(19,8%) ¹	10 (9,8%)	25 (25,0%) ²	11 (10,8%)
С-реактивний білок більше 30 мг/л	19 (18,8%) ¹	8 (7,8%)	27 (27,0%) ²	12 (11,8%)
Прокальцитонін більше 0,5 нг/л.	7 (6,8%) ¹	2 (2,0%)	12 (12,0%) ²	3 (3,0%)

Примітка: ¹- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II
²- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

Прокальцитонін є чутливим маркером саме бактеріального характеру запального процесу, що дозволяє відрізнити системну запальну реакцію від септичної.

В розподілі новонароджених за вмістом маркерів запального процесу звертає на себе увагу більша частка дітей зі значно підвищеною концентрацією і С-реактивного білка, і прокальцитоніну від пологів на тлі ПРПО, ніж від пологів на тлі цілих амніотичних мембран. Збільшення часу від розриву плодових оболонок до

розродження призводило до збільшення частоти бактеріального інфікування новонародженого.

Виходячи з попередньо описаних результатів, які свідчать про запальні зміни екстремально недоношених плодів, що не залежать від часу між розривом плодових оболонок та розродженням, на увагу заслуговував вплив цих змін на концентрацію маркерів запального процесу, що його показано в таблиці 4.25.

Таблиця 4.25

Вміст маркерів запального процесу у екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Показник	I група – СФЗВ (n=78)	I група – без СФЗВ (n=23)	II група – СФЗВ (n=80)	II група – без СФЗВ (n=22)
С-реактивний білок 0,5-30 мг/л	15 (19,2%)	5 (21,8%)	8 (10,0%)	2 (9,0%)
С-реактивний білок більше 30 мг/л	15 (19,2%)	4 (17,4%)	6 (7,5%)	2 (9,0%)
Прокальцитонін більше 0,5 нг/л.	5 (6,4%)	2 (8,6%)	2 (2,5%)	-

Цей розподіл демонструє, що на зростання концентрації маркерів інфекційного процесу у екстремально недоношених новонароджених не впливає збільшений вміст ІЛ-6 в пуповинній крові, як у разі пологів на тлі ПРПО, так і на тлі цілих амніотичних мембран. Іншу закономірність виявлено для новонароджених від ранніх ПП (таблиця 4.26).

Синдром запальної відповіді у новонароджених від ранніх ПП є щільно пов'язаним з маркерами інфекційного процесу, незалежно від тривалості періоду між розривом плодових оболонок та розродженням. Так, серед новонароджених на тлі ПРПО в ці терміни, 45% мали значне зростання С-реактивного білка у поєднанні з високою концентрацією ІЛ-6 в пуповинній крові, лише 16,7% - з нормальним вмістом прозапального цитокіну. Для прокальцитоніну ця частота склала 20,0% та 6,7% відповідно. Серед новонароджених групи IV лише 4 новонароджені мали

лабораторний критерій СФЗВ, у одного з них вміст С-реактивного білка був 10 мг/л, у 3 – більше 30 мг/л, троє мали діагностичне значення прокальцитоніну в крові.

Таблиця 4.26

Вміст маркерів запального процесу у недоношених від ранніх ПП залежно від наявності СФЗВ

Показник	III група – СФЗВ (n=40)	III група – без СФЗВ (n=60)	IV група – СФЗВ (n=4)	IV група – без СФЗВ (n=98)
С-реактивний білок 0,5-30 мг/л	19(47,5%) ³	6 (10,0%)	1 (25,0%)	10 (10,2%)
С-реактивний білок більше 30 мг/л	18(45,0%) ³	9 (16,7%)	3 (75,0%)	9 (9,2%)
Прокальцитонін більше 0,5 нг/л.	8 (20,0%) ³	4 (6,7%)	3 (75%)	1 (1,0%)

Примітка 3 - $p \leq 0,05$ при порівнянні новонароджених з СФЗВ та без СФЗВ

Таким чином, лабораторною особливістю перебігу неонатального періоду екстремально недоношених новонароджених є відсутність зв'язку між маркерами запалення та інфекційного процесу, такий зв'язок є дуже властивим новонародженим від ранніх ПП. Крім того, екстремально недоношеним новонародженим властивими є висока частота лейкоцитозу лише на тлі ПРПО, значно більша поширеність лейкопенії, ніж у новонароджених від ранніх ПП. Розвиток інфекційного процесу на тлі СФЗВ значно збільшує частоту лейкопенії у екстремально недоношених новонароджених. СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених супроводжується більш вираженою анемією та тромбоцитопенією.

4.3. Кореляція маркерів запального та інфекційного процесу в крові матері та новонародженого з точки зору прогностичних можливостей

Попередньо описаними дослідженнями показано, що дуже раннім ПП властива переважно незначна вираженість системної запальної реакції у матері одночасно з високою поширеністю СФЗВ. Така закономірність вимагає пошуку материнських

лабораторних маркерів розвитку інфекційного процесу у плода для вибору оптимального часу розродження.

Методом кореляції Спірмана обчислено залежність між лабораторним критерієм СФЗВ – вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та лабораторними маркерами материнського запалення. Обчислені коефіцієнти кореляції для визначених груп наведено в таблиці 4.27.

Таблиця 4.27

Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та периферійними показниками материнської запальної відповіді.

Показник периферійної крові	Кореляція з вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові			
	Група I	Група II	Група III	Група IV
Вміст лейкоцитів	0,34	0,41	0,39	0,38
Вміст паличкоядерних форм нейтрофілів	0,46	0,49	0,43	0,44
Вміст С-реактивного білка	0,32	0,41	0,46	0,36
Прокальцитонін	0,41	0,49	0,41	0,40
ІЛ-1 β	0,19	0,17	0,24	0,29
ІЛ-6	0,29	0,34	0,39	0,31
ІЛ-8	0,41	0,39	0,21	0,23

Традиційно саме зростання кількості лейкоцитів та їх молодих форм в периферійному кровообігу вагітної є одними з основних діагностичних критеріїв для виявлення хоріоамніоніту при виборі очікувальної тактики ПРПО при недоношеній вагітності. Нами виявлено позитивний зв'язок між зростанням обох показників та підвищеним вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові, але сила цього зв'язку є слабкою як в групах ПРПО, так і початку пологів на тлі інтактних мембран. Таким чином, жоден показник материнської сироватки не може виступати прогностичним чинником СФЗВ у новонародженого, як в термін дуже ранніх ПП, так і ранніх ПП.

Запальні маркери амніотичної рідини є значно підвищеним у вагітних з дуже ранніми ПП, незначно – у вагітних з ранніми ПП. Попри це, не всі чинники запального процесу в навколоплодових водах є асоційованими із запальним ураженням плода. У вагітних з дуже ранніми ПП, як на тлі ПРПО, так і на тлі цілих плодових оболонок, між амніотичною та пуповинними концентраціями ІЛ-6 виявлено сильний кореляційний зв'язок. Для ранніх ПП цей зв'язок є слабким.

Запальному процесу в амніотичних оболонках і властивим зниження концентрації глюкози в навколоплодовій рідині. Цьому показнику властивий помірний негативний зв'язок з розвитком СФЗВ.

Таблиця 4.28

Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та показниками амніотичної рідини.

Показник амніотичної рідини	Кореляція з вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові			
	Група I	Група II	Група III	Група IV
Глюкоза амніотичної рідини	-0,45	-0,49	-0,51	-0,48
ІЛ-1	0,51	0,59	0,53	0,55
ІЛ-6	0,79	0,81	0,56	0,49
ІЛ-8	0,45	0,39	0,49	0,39
СІЛП	0,86	0,69	0,81	0,68

Універсальним фактором, що дозволяє прогнозувати СФЗВ в обох гестаційних категоріях, є амніотична концентрація СІЛП. Для груп з ПРПО кореляційний зв'язок з СФЗВ був надзвичайно сильним, для груп початку пологів та тлі цілих амніотичних мембран – помірним.

Серед показників цервікального слизу позитивний кореляційний зв'язок виявлено лише для концентрації ІЛ- 6. Тут увагу слід звернути на цервікальну концентрацію СІЛП у вагітних з дуже ранніми ПП.

Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та показниками цервікального слизу.

Показник цервікального слизу	Кореляція з вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові	
	Група II	Група IV
ІЛ-1	0,34	0,29
ІЛ-6	0,83	0,49
ІЛ-8	0,56	0,35
СІЛП	-0,83	0,15

Оскільки запальна реакція в цій гестаційній категорії має плодове походження, то за нормального перебігу вагітності материнський організм мав би збільшувати секрецію цього протизапального чинника. Відсутність такої протизапальної компенсаторної реакції є однією зі складових екстремально ранніх ПП. Саме тому в групі II спостерігаємо дуже сильний кореляційний зв'язок між цим фактором та СФЗВ, але негативний.

Таким чином, СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених можна прогнозувати на підставі підвищеного вмісту СІЛП в амніотичній рідині та зниженого – в цервікальному слизі, а також підвищеної концентрації ІЛ- 6 в цервікальному слизі.

Як вже було зазначено, СФЗВ виявлено у більшості екстремально недоношених новонароджених, на цю частоту не впливає факт розриву плодових оболонок (77,2% в групі ПРПО та 78,4% в групі початку пологів на тлі цілих плодових оболонок). Натомість в групі ПРОПО є більшою частота проявів інфекційного процесу – значного лейкоцитозу, появи молодих форм лейкоцитів, підвищеного вмісту С-реактивний білок або прокальцитоніну. В попередньому розділі було показано, що на розвиток СФЗВ в групах дуже ранніх ПП не впливає тривалість періоду між розривом оболонок та розродження. Для виявлення можливого чинника, що вказував

би на розвиток інфікування плода, обчислено коефіцієнти кореляції для показників периферійного материнського кровообігу та амніотичної рідини та рівнем лейкоцитозу та вмістом С-реактивного білка в крові новонародженого через 24 години життя (таблиця 4.30).

Між показниками запальної відповіді вагітної з ПРПО та лабораторними критеріями інфікування екстремально недоношеного новонародженого окреслено пряму залежність, але для жодного не виявлено сильного зв'язку. Помірний зв'язок між показниками лейкоцитозу, вмісту молодих форм лейкоцитів та критеріями інфікування новонародженого виявлено групі ПРПО при ранніх ПП, сильний та дуже сильний – для прокальцитоніну.

Таблиця 4.30

Коефіцієнти кореляції між проявами інфікування новонародженого та показниками периферійного кровообігу матері

Показник периферійної крові вагітної	Група І		Група ІІІ	
	Лейкоцитоз	С-реактивний білок	Лейкоцитоз	С-реактивний білок
Вміст лейкоцитів	0,38	0,34	0,64	0,67
Вміст паличкоядерних форм нейтрофілів	0,28	0,29	0,39	0,69
Вміст С-реактивного білка	0,37	0,20	0,64	0,73
Прокальцитонін	0,40	0,18	0,79	0,86
ІЛ-1	0,35	0,39	0,29	0,43
ІЛ-6	0,30	0,34	0,49	0,28
ІЛ-8	0,25	0,45	0,34	0,19

Саме тому способи лабораторного моніторингу стану вагітної не мають успіху – на тлі пролонгування вагітності спостерігаємо збільшення частки інфікування новонародженого.

На відміну від СФЗВ, прогностичним критерієм якого є концентрація СІЛП в амніотичній рідині, простежено дуже сильний та сильний негативний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози в амніотичній рідині та основними проявами інфікування новонародженого (таблиця 4.31). Виявлення амніотичної концентрації глюкози є методом доступним для клінічної практики, що міг би прогнозувати інфікування новонародженого та коригувати вибір часу розродження.

Таблиця 4.31

Коефіцієнти кореляції між проявами інфікування новонародженого та показниками амніотичної рідини

Показник амніотичної рідини	Група I		Група III	
	Лейкоцитоз	С-реактивний білок	Лейкоцитоз	С-реактивний білок
Глюкоза амніотичної рідини	-0,88	-0,79	-0,71	-0,80
ІЛ-1	0,34	0,2	0,34	0,32
ІЛ-6	0,20	0,45	0,38	0,46
ІЛ-4	0,35	0,25	0,45	0,33
СІЛП	0,46	0,54	0,49	0,58
ІЛ-8	0,35	0,35	0,32	0,39

Таким чином, проведений аналіз демонструє, що дуже ранні ПП мають ряд клінічних та лабораторних ознак, які свідчать про хоріальне походження запального процесу, а екстремально недоношені новонароджені мають особливості перебігу неонатального періоду, пов'язані з СФЗВ, який впливає на адаптацію багатьох функцій організму. Показано низькі можливості попередження пологів в екстремально малі терміни, але виявлено прогностичні можливості щодо СФЗВ та інфікування плода, які можна використати для удосконалення алгоритмів ведення пацієнток з ПРПО та ІЦН в терміни 22-27 тижнів.

Матеріали даного розділу оприлюднено в публікаціях

1. Біла В.В., Венцківська І.Б., Загородня О.С. Медико-соціальні результати впровадження стандартів ISO 9001 в умовах перинатального центру. Перинатологія та педіатрія. 2018. №3(75):61-65. doi 10.15574/PP.2018.75.61 *(Дисертанткою виконано огляд літератури та формулювання висновків)*.
2. Біла В.В. Синдром фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія, 2024, №2(72) – с 53 – 59. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.53-59>
3. Біла В.В. Лабораторні прояви синдрому фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія. 2024. 3-4(73): 68–73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.68-73>
4. Біла В.В., Загородня О.С., Цапенко Т.В. Оптимізація методу розродження при екстремально передчасних пологах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024. 14(3(53)):78–84. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.11> *(Дисертантка провела огляд літературних джерел, аналіз отриманих результатів)*
5. Bila V., Ventskivska I., Zahorodnia O. Robson system analysis in Kyiv Perinatal Center. Medical and Health Sciences Vol:16, No:02, 2022 publications.waset.org/abstracts/146034/pdf *(Авторка аналізувала отримані результати)*.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ВІЖ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Результати попередніх досліджень продемонстрували вагомі клінічне та лабораторне свідчення запального процесу і роділь з передчасними пологами в різні гестаційні терміни. Даний розділ присвячено поширеності запального процесу в плацентах та плодових оболонках.

Враховуючи виявлену високу частоту лабораторного критерію СФЗВ (підвищеного вмісту ІЛ – 6 в пуповинній крові), необхідно проаналізувати частоту його гістологічних критеріїв – фунікуліту та везиліту, а також хоріоамніоніту

Основною структурною одиницею плаценти є ворсина, де власне контактують материнський та плодовий кровообіги, і де без їх змішування відбувається взаємний транспорт поживних речовин, кисню та продуктів обміну плода. Запальна реакція саме ворсини, незалежно від її природи, порушує нормальну реалізацію перелічених функцій, як за рахунок набряку та механічного порушення проникності ендотелію, так і шляхом біохімічних цитохімічних реакцій. Везилітом вважають інфільтрацію стінки ворсини Т- лімфоцитами.

Інфільтрація хоріону імунокомпетентними клітинами є частиною запального процесу, що в ньому реалізується. Основним структурним елементом плаценти є ворсина хоріону. Везикуліт як патофізіологічне явище є складовою великого акушерського синдрому, що є асоційованим з підвищеним ризиком передчасного розродження та інших несприятливих перинатальних наслідків. Явище інфільтрації ворсин імунними клітинами виявляють в частоті від 2 до 33% при гістологічному дослідженні послідів.

Для оцінки поширеності запального процесу та його порівняння між групами було застосовано імуногістохімічне виявлення CD-8 антигену в ворсинах, за кількістю уражених ворсин та дифузністю процесу визначали ступінь тяжкості. Так, легким везилітом вважали ураження не більше 10 ворсин в полі зору, що може бути фокальним (при виявленні уражених ворсин в одній площині) та мультифокальним

(при виявленні уражених ворсин в кількох зрізах). Тяжким везилітом вважали виявлення понад 10 ворсин з антигенами CD-8 в полі зору, яке теж є вогнищевим у разі ураження менше 5% ворсин та дифузним за ураженням понад 5% ворсин.

Таблиця 5.1

Поширеність везиліту в плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Везиліт	Група I (n=101) ^{α£}	Група II (n=102) ^{α£}	Група III (n=100) ^α	Група IV (n=102)	ГК (n=60)
Відсутній	15 (14,9%) ^{*°}	17 (16,7%) ^{*°}	35 (34,0%) [*]	56 (54,9%)	34(56,7%)
Легкий фокальний	35 (34,7%) [*]	34(33,3%) [*]	24 (24,0%)	21 (20,6%)	10(16,7%)
Легкий мультифокальний	30 (29,8%) ^{*°}	29 (28,4%) ^{*°}	20 (20,0%)	13 (12,7%)	9 (15,0%)
Важкий вогнищевий	12(11,9%)	16 (15,7%)	15 (15,0%)	11 (10,7%)	6 (15,0%)
Важкий дифузний	9 (8,9%)	6 (5,9%)	6 (6,0%)	1 (1,0%)	1 (1,7%)

Примітка * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

° - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

^α $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

[£] - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою IV

Якщо розглядати запальний процес в ворсинах хоріону як патогенетичний чинник та наслідок передчасної пологової діяльності водночас, то важливо було оцінити поширеність процесу в плацентах від ПП з різним гестаційним терміном та з різним варіантом початку. В першу чергу варто було розглянути плаценти від неускладнених своєчасних пологів. В 56,7% таких плаценти маркерів везиліту не виявлено, ще у третини – ураження, властиві легкій формі ураження.

Плаценти від ранніх ПП за характером поширення везуліту відрізнялись між собою. Породіллі з початком пологів між 28 та 34 тижнями на тлі цілих плодових оболонок мали поширеність везиліту подібну до групи контролю – 54,9% плацент не мала ознак запального процесу, 33,3% - його легкі прояви.

В групі ранніх ПП на тлі ПРПО було виявлено інший розподіл тяжкості везиліту – відсутні його прояви були лише у 34,0% плацент, а кожна п'ята плацента мала

вогнищеві або дифузні прояви тяжкого ступеню поширення інфільтрації лімфоцитами. Таку більшу поширеність запального процесу можна пояснити тривалим періодом між розривом оболонок та розродженням, тобто вторинним його характером.

Натомість в групах дуже ранніх ПП лише 14,9 та 15,7% плацент не мали ознак везиліту, що значно менше ніж в решті груп. Кожна п'ята плацента з цих груп мала вогнищевий чи дифузний везиліт тяжкого ступеню, що не перевищувало частоту груп ранніх ПП. Значно більшою в них була поширеність легкого везиліту – в 34,7% та 33,3% фокального та 29,8% і 28,4% - мультифокального, в інших групах частота такого явища була значно меншою.

Інфільтрація ворсин в динаміці запального процесу відбувається з 2 джерел – материнської частини Т-лімфоцитами, з плодової – макрофагами. Для вивчення походження хоріального запалення було вивчено рівень інфільтрації хоріону імунними клітинами різного походження. За імуногістохімічним виявленням CD-3 антигену оцінювали інфільтрацію плацентарної тканини Т-лімфоцитами материнського походження, за виявленням CD14 - макрофагами плодового походження. Результати такого аналізу наведено в таблиці 5.2

В плацентах від нормальних пологів в 56,7% не виявлено жодного антигену при імуногістохімічному дослідженні, в 15% - антиген CD-3, в 23,3% - антиген CD-14. Обидва антигени було виявлено лише в 5% випадків.

В групі ранніх ПП на тлі цілих амніотичних оболонок жодного антигену не було виявлено в 47,1% плацент, а третина плацент демонстрували ізольовано маркер лімфоцитів CD-3, лише кожна десята плацента виявляла антигени макрофагів плодового походження. Загалом 43,1% плацент містили антиген CD3.

Подібний розподіл спостерігаємо в плацентах від ранніх ПП з ПРПО. Маркер макрофагів плодового походження виявляли лише в 8% випадків, жодного антигену – в третині випадків. Частіше, ніж в групі пологів на тлі цілих амніотичних оболонок, спостерігаємо інфільтрацію CD3- в 43% випадків – ізольовано в 43% плацент та в комбінації з CD 14 – в 14%. Це можна пояснити вторинним запаленням хоріону внаслідок тривалого часу, що минув між розривом оболонок та розродженням.

**Імуногістохімічне виявлення антигенів імунних клітин в плацентах від
передчасних та своєчасних пологів**

Ознака	Група I (n=101) ^{αξ}	Група II (n=102) ^{αξ}	Група III (n=100) ^α	Група IV (n=102) ^α	ГК (n=60)
CD-3	8 (7,9%)	12 (11,9%)	43 (43,0%)*	33 (32,4%)*	9 (15,0%)
CD-14	32 (31,7%)* ^ο	50 (49,5%)*	8 (8,0%)	10 (9,8%)	14 (23,3%)
Жодного антигена	15 (14,8%)*	17 (10,8%)*	35 (35,0%)*	48 (47,1%)	34 (56,7%)
Обидва антигена	46 (45,5%)* ^ο	23 (22,5%)*	14 (14,0%)*	11 (10,9%)*	3 (5,0%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

^ο – $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

^α $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

^ξ – $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III та IV

В плацентах від дуже ранніх ПП відмічено найбільшу частоту виявлення CD-14, тобто інфільтрації макрофагами плодового походження – кожна друга плацента містила цей маркер ізольовано та 22,5 – в комбінації з маркерами материнських лімфоцитів. Менше третини плацент виявляли маркер CD-3 – 11,9% ізольовано та в 22,5% в комбінації з CD-14. Лише 16,7% плацент цієї групи не виявляли в імуногістохімічному дослідженні жодного антигену.

Натомість плаценти від екстремально ПП на тлі ПРПО мали певні відмінності. Так само серед них домінували плаценти з позитивним тестом на CD-14 – 31,7% ізольовано та 45,5% в комбінації з CD -3. Таким чином, і інфільтрація материнськими лімфоцитами в цих плацентах була більш поширеною -7,9% та 45,5% відповідно, що значно більше частоти в плацентах від пологів на тлі інтактних мембран. Тривалий час від розриву плодових оболонок до розродження сприяв поширенню запального процесу материнського походження на хоріон, що вже є інфільтрованим макрофагами плодового походження.

Інфільтрація Т-лімфоцитами ворсин може мати не лише інфекційне походження. Зокрема, це може бути пов'язаним з посиленою експресією рецепторів хемокінів, що ї виділяють Т-лімфоцити, як плодовими макрофагами, так і стромальними та ендотеліальними клітинами.

Натомість посилене утворення макрофагів плодового походження є пов'язаним з посиленою експресією антигенів HLA II класу, тобто тих антигенів, що є відповідальними за реакцію відторгнення трансплантанту. Макрофаги в такому випадку вирізняються посиленою продукцією антигену Ki-67, фактору клітинної проліферації. Збільшення експресії даного фактору супроводжує більшість акушерських ускладнень, зокрема – прееклампсії.

Таблиця 5.3 демонструє виявлення антигенів Ki-67 в ворсинах плацент залежно від гестаційного терміну пологів. Дистальною локалізацією експресії гену вважали його виявлення в термінальній та зрілих проміжних ворсинах, проксимальною – в стовбурових ворсинах та базальною – в якірних ворсинах.

Таблиця 5.3

Виявлення антигену Ki-67 в плацентах від своєчасних та передчасних пологів

Експресія	Група I (n=101) ^{αβ}	Група II (n=102) ^{αβ}	Група III (n=100) ^α	Група IV (n=102) ^α	ГК (n=60)
Відсутня	32 (31,7%)	36 (35,3%)	39 (39,0%)	39(38,2%)	19(31,6,0%)
Дистальні ворсини	45 (44,6%) ^{*ο}	52 (51,0%) [*]	10(10,0%)	12 (11,8%)	5 (8,3%)
Проксимальні ворсини	25 (24,8%)	17 (16,7%)	35 (35,0%)	38 (37,2%)	14 (23,3%)
Базальні ворсини	38 (37,6%) ^{*ο}	20(22,5%) ^{*ο}	74 (74,0%)	81 (79,4%) [*]	43 (71,7%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

ο - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

Як видно з таблиці 5.3, антиген проліферації виявлено в двох третинах зразків плаценти при її імуногістохімічному вивченні в усіх групах роділь. Навіть в групі своєчасних пологів його було виявлено в 68,3% випадках. Це можна пояснити тим, що запальна реакція та пов'язані з нею процеси проліферації ворсин супроводжують будь-яку пологову діяльність.

Відмінності між групами полягали у переважній локалізації виявлених імуногістохімічним методом антигенів. В групах дуже ранніх ПП їх було виявлено переважно в ворсинах дистальної локалізації - в 44,6% в групі ПРПО та в 51,0% - в групі пологів на тлі інтактних мембран. В групі II, де не був властивим тривалий період від розриву плодових оболонок до розродження, лише в кожній п'ятій плаценті було виявлено антиген Ki-67 в базальних, тобто близьких до децидуальної тканини ворсинах. В плацентах від дуже ранніх ПП на тлі ПРПО таке явище спостерігали в 36,7%, тобто трохи частіше, що можна пояснити поширенням запального процесу протягом очікувальної тактики. в

Значно частіше виявлення антигену проліферації спостерігали в групах ранніх ПП – в 74,0% на тлі ПРПО, в 79,4% - при пологах на тлі цілих плодових оболонок, в 71,7% - при своєчасних пологах. Експресія Ki-67 дистальної локалізації в таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% в групі III, 11,8% - в групі IV та 8,3% - в здорових плацентах.

Виявлення антигену проліферації в стовбурових ворсинах мало приблизно однакову поширеність в плацентах усіх груп.

Таким чином, розглядаючи експресію Ki-67 як маркера проліферації імунокомпетентних клітин, можна підсумувати – плацентам від дуже ранніх ПП властивою є переважно дистальна локалізація антигену, плацентами від ранніх ПП та своєчасних пологів – переважно базальна.

Як вже було показано в попередніх розділах, як передчасну пологову діяльність, так і ПРПО є наслідком порушеного балансу про-та протизапальних чинників. Відсутність розробленої ефективної стратегії контролю запальної реакції для попередження як ПП, так і ПРПО, з огляду на широко вивчену участь цієї реакції

в їх патогенезі, свідчить про різний механізм генерації запалення, у тому числі залежно від різних маткових тканин.

Одним з можливих механізмів реалізації в аваскулярній тканині плодових оболонок, відповідальних за структурну цілісність та інфекційний захист порожнини матки, є ремоделювання під час вагітності. Таке взаємне ремоделювання здійснюється двома механізмами – регуляції апоптозу та проліферації. Домінування апоптозу в тканині носить назву мезенхімально-епітеліальної трансформації, а проліферації – епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ).

ЕМТ є достатньо простим для ідентифікації явищем, в якому епітеліальні клітини зазнають диференціації в мезенхімальні, відшаровуючись в такий спосіб від епітеліальної оболонки та набуваючи здатності мігрувати від оригінального епітелію. Саме процес ЕМТ лежить в основі інвазії ворсин цитотрофобласта в децидуальну оболонку, його вважають I типом реакції ЕМТ. Надлишковість цього процесу розглядають в якості одного з патогенетичних механізмів аномальної плацентації. II тип проявляється в запальній реакції, що є необхідною для загоєння ран. III тип ЕМТ представлено активною здатністю до міграції та втратою рис епітеліальних клітин метастазуванні злоякісних новоутворень. Водночас, явище ЕМТ в другому триместрі вагітності є свідченням погресування запального процесу, який і розглядаємо в якості варіантного чинника передчасної пологової діяльності.

В даному дослідженні маркером епітеліальної характеристики клітини обрано експресію цитокератину, а мезенхімальної – експресію віментину. Експресію першого маркеру виявляли в клітинах синцитіотрофобласту та амніону, дані наведено в таблиці 5.4.

Явище ЕМТ в тканині амніону є причиною його розриву в пологах або до початку пологової діяльності. Зменшення щільності шарів епітеліальних клітин, втрата цілісності базальної мембрани є причиною зменшення еластичності плодових мембран. Спостерігаємо, що у всі гестаційні терміни в послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично меншою, ніж в послідах від пологів на тлі інтактних мембран. Отримані результати свідчать, що не

стільки інфекційний процес є чинником допологового розриву оболонок, скільки явище ЕМТ на тлі запальної реакції, що прогресує.

Таблиця 5.4

Імуногістохімічне виявлення експресії цитокератину в плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св	Група I (n=10)	Група II (n=10)	Група III (n=10)	Група IV (n=10)	ГК (n=10)
Амніон	0,17 1±0,008 ^{\$}	0,234 ±0,007	0,179 ±0,007 [∞]	0,324±0,006	0,228±0,004
Синцитіальні клітини	0,245 ±0,006 [°]	0,278 ±0,003 [°]	0,357 ±0,006	0,339 ±0,005	0,368 ±0,005

Примітка: \$ - p ≤ 0,05 при порівнянні з групою II
[∞] - p ≤ 0,05 при порівнянні з групою IV
[°] - p ≤ 0,05 при порівнянні з групою III та IV

В синцитіальних клітинах ворсин хоріону спостерігаємо іншу закономірність. В послідах від ранніх ПП та своєчасних пологів експресія цитокератину не має вірогідної відмінності, але значно менше її представлено в послідах від дуже ранніх ПП. Враховуючи плодове походження синцитіальних клітин, посилена активність явища ЕМТ та супутня запальна реакція при розродженні до 28 тижні має переважно плодове, ніж материнське походження.

Маркером набуття клітиною якостей мезенхемальної є віментин, його експерсію виявлено в ворсинах хоріону. В таблиці 5.5 показано експерсію віментину залежно від локалізації ворсин хоріону.

Віментин експресується в різного рівня ворсинах хоріону як при передчасному, так і при своєчасному розродженні. Пологи є проявом запальної реакції, тому завжди супроводжуються явищем ЕМТ. Втім звертає на себе увагу більша експерсія віментину в дистальних ворсинах, ніж в проміжних та базальних. Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тижнів переважно має плодове походження. Натомість в послідах від ранніх ПП, так

само як і від своєчасних пологів, віментин найбільш активно експресується в базальних ворсинах, тобто маркер ЕМТ демонструє материнське походження.

Таблиця 5.5

Імуногістохімічне виявлення експресії віментину в плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св	Група I (n=10)	Група II (n=10)	Група III (n=10)	Група IV (n=10)	ГК (n=10)
Дистальні ворсини	0,324 ±0,01 [°]	0,356 ±0,007	0,178 ±0,009	0,165 ±0,005	0,179 ±0,004
Проксимальні ворсини	0,234 ±0,004	0,248 ±0,002	0,257 ±0,004	0,239 ±0,005	0,268 ±0,005
Базальні ворсини	0,178 ±0,002	0,189 ±0,006	0,345 ±0,007	0,369 ±0,009	0,367 ±0,007

Примітка: \$ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою II

[∞] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою IV

[°] - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою III та IV

Таким чином, плацентам від дуже ранніх ПП властивою є більша поширеність легких форм везиліту, що підтверджує виявлене на клінічному та лабораторному рівнях хоріальне походження запальної реакції при спонтанному розродженні в ці терміни. На користь такого свідчить і виявлена в таких плацентах значно більша концентрація CD-14 – імуногістохімічного маркера макрофагів плодового походження, ніж в плацентах від ранніх ПП. Експресію маркера запальної проліферації Кі 67 виявлено в двох третинах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім ПП властива переважна локалізація маркера в дистальних ворсинах, в той час як при ранніх ПП – в базальних та проксимальних. Експресія маркерів ЕМТ свідчить про плодове походження запальної реакції при дуже ранніх ПП – менше виявлення цитокератину в синцитіальних клітинах та більше – віментину в дистальних ворсинах хоріону. В плацентах від ранніх ПП та своєчасних пологів домінує більша експресія віментину в базальних судинах хоріону.

Таким чином, дослідження маркерів запальної інфільтрації, проліферації та ЕМТ в плацентах від дуже ранніх ПП свідчить про плодове походження запальної реакції, що підтверджує дані отримані в попередніх розділах.

Матеріали даного розділу оприлюднено в публікаціях:

1.Ткаліч В., Біла В., Загородня О. Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів у різні гестаційні терміни. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. №.5:90–94. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310399> *(Авторкою виконано підбір пацієнток, аналіз отриманих результатів).*

2.Ткаліч В.О., Біла В.В., Загородня О.С. Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. (6):51–56. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313543> *(Авторка проводила аналіз отриманих результатів та їх статистичну оцінку).*

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ТЕРМІНИ 22-24 ТИЖНІВ

6.1. Особливості анамнезу вагітних з ІЦН в 22 – 24 тижнів.

Результатами попередніх досліджень продемонстровано особливості формування ІЦН, що супроводжує розродження в екстремально недоношені терміни. Переважна більшість роділь, що народили на тлі ІЦН в екстремально недоношені терміни, не мали ранніх ознак вкорочення шийки матки та розкриття цервікального каналу при виконанні першого та другого ультразвукового скринінгу, а застосований у них після 22 тижнів вагітності один з методів лікування мав низьку ефективність. У більшості роділь з дуже ранніми ПП на тлі ІЦН пологи або розрив плодових оболонок відбувались протягом перших 2 тижнів після корекції.

Враховуючи незначні можливості прогнозування дуже ранніх ПП, удосконалення допомоги на етапі виявленої ІЦН між 22 та 24 тижнем є актуальною проблемою.

На цьому етапі дослідження було створено 2 групи вагітних, яких ІЦН було діагностовано в інтервалі 22-24 тижнів вагітності. 47 вагітним в умовах Перинатального центру м.Києва було накладено церкляж (група А), 34 –в умовах жіночих консультацій м.Києва встановлено акушерський песарій (група В). Для порівняння взято 30 вагітних в терміні 22-24 тижнів, що перебували на обліку в жіночій консультації Перинатального центру (група С). Таблиця 6.1 демонструє розподіл вагітних за віком.

Групи вагітних із застосованими різними методами корекції ІЦН не відрізнялись за віком – переважна більшість жінок були в віковій категорії від 25 до 35 років, тобто не можна припускати вплив віку на розвиток ІЦН в такі терміни. Ні дуже ранній вік, ні пізній репродуктивний вік не підвищують ризику формування цього ускладнення.

Таблиця 6.1

Розподіл вагітних з ІЦН за віком

Вік	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
Молодше 25 років	7 (14,9%)	4 (11,8%)	5 (16,7%).
25-35 років	30 (63,8%)	20 (58,8%)	13 (43,3%)
35-45 років	10 (21,3%)	8 (23,5%)	10 (33,3%)
Старше 45 років	1 (2,0%)	-	2 (6,7%)

Так само не окреслено значення в якості фактору ризику кількості вагітностей та пологів в анамнез – цю інформацію наведено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Розподіл вагітних з кількістю вагітностей та пологів

Ознака	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
Не мали пологів	20 (42,6%)	18 (52,9%)	10 (33,3%)
Мали 1 пологи	15 (31,9%)	14 (41,2%)	15 (50,0%)
Мали 2 та більше пологів	2 (4,3%) ^Σ	2 (5,9%) ^Σ	5 (16,7%)
Не мали вагітностей	18 (38,3%)	15 (44,1%) ^Σ	8 (23,5%)
Мали 1 вагітність	22 (46,8%)	14 (41,2%)	15 (50,0%)
Мали 2 та більше вагітностей	7 (14,9%) ^Σ	5 (14,7%) ^Σ	7 (23,3%)

Примітка Σ- відмінність вірогідна при порівнянні з групою С

Таким чином, серед вагітних з ІЦН, що розвинулась в терміни 22 -24 тижнів, домінують першороділлі - 42,6% вагітних групи А та 52,9%- вагітних групи В мали перші пологи. Понад 2 пологів в анамнезі мали лише 4,3% вагітних групи А та 5,9% - групи В, в групі контролю – 16,7%, 2 та більше вагітностей – 14,9%, 14,7% та 23,3% відповідно. Таким чином, пологи та вагітності не збільшують ризику розвитку ІЦН в 22-24 тижнів.

В рамках вивчення анамнезу було досліджено гінекологічну захворюваність пацієнток з ІЦН, що розвинулась в 22 -24 тижнів (таблиця 6.3)

Таблиця 6.3

Гінекологічна захворюваність у вагітних з ІЦН

Ознака	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
ІПСШ	13 (27,6%)	11 (32,4%)	8 (26,7%)
Кандидозний вульвовагініт, що рецидивує	5 (10,6%) ^Σ	4 (11,8%) ^Σ	8 (26,7%)
Бактеріальний вагіноз, що рецидивує	23 (48,9%) ^Σ	19 (55,9%) ^Σ	5 (16,7%)
Втручання в порожнину матки	3 (6,4%)	4 (11,8%)	4 (13,3%)
Ранні цервікальні ураження	7 (14,9%)	6 (17,6%)	5(16,7%)
Ексцизійні методи лікування шийки матки	2 (4,3%)	3 (8,8%)	2 (6,7%)

Примітка Σ- відмінність вірогідна при порівнянні з групою С

На ІПСШ вказувала однакова кількість як вагітних з ІЦН, так і пацієнток з нормальним перебігом вагітності, тому попри вплив таких інфекцій на патогенез передчасної пологової діяльності, визнати це фактором ризику розвитку ІЦН в 22-24 тижнів немає підстав.

Кандидозний вульвовагініт, що має характер рецидивного, мали в анамнезі 10,6% та 11,7% вагітних з ІЦН, в а серед здорових вагітних вдвічі частіше – 26,7%. Попри стійку запальну реакцію, що її створює кандидозна інфекція в піхві, та яка виступає потужним чинником ПРПО при недоношеній вагітності, не відіграє ролі фактору чинника формування ІЦН в термінах 22 -24 тижнів.

Протилежну закономірність виявлено для бактеріального вагінозу, на повторення якого вказували кожна друга пацієнтка з ІЦН, і лише 16,7% здорових вагітних. Через відомий патогенетичний вплив бактеріального вагінозу на баланс запальної та протизапальної ланок імунної системи, можна припустити, що їх

реалізація відбувається саме в терміні 22 -24 тижнів у вигляді безболісного вкорочення шийки матки.

На попередніх етапах дослідження було показано, що втручання порожнину матки, у першу чергу ендоскопічні, є фактором ризику дуже ранніх ПП. Натомість для формування ІЦН в терміні 22-24 тижні втручання в порожнину матки з розширенням цервікального каналу патогенетичного значення не мають – на них вказували лише 6,4% та 11,8% вагітних з ІЦН та 13,3% - здорових вагітних.

Ранні цервікальні ураження є асоційованими зі змінами локального імунітету, тому їх вплив на розвиток передчасної пологової діяльності та розриву амніотичних мембран при недоношеній вагітності є закономірним. Важливу роль відіграють і оперативні втручання на шийці матки з приводу змін цервікального епітелію, які змінюють структуру сполучної тканини шийки матки та є визнаним чинником ризику ІЦН. Втім, це не властиво формуванню ІЦН в терміні 22-24 тижнів – такі пацієнтки вказували на ранні цервікальні ураження лише в 11,6% та 17,6%, здорові – в 16,7%. На застосування до шийки матки ексцизійних методів лікування – 4,8%, 8,8% та 6,8% вагітних відповідно.

Таблиця 6.4

Ускладнення попередніх вагітностей у пацієток з ІЦН

Ознака	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
Викидень до 12 тижнів	1(2,1%)	1 (2,9%)	4 (13,3%)
Викидень між 12 та 22 тижнями	1 (2,1%)	1 (2,9%)	2 (6,7%)
Передчасні пологи	-	1 (2,9%)	3 (10,0 %)
ІЦН	-	1 (2,9%)	-
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (10,6%)	4 (11,8%)	4 (13,3%)
Кесарський розтин	2 (2,1%) ^Σ	1 (2,9%) ^Σ	5(16,7%)

Примітка Σ- відмінність вірогідна при порівнянні з групою С

В цілому, вагітним з ІЦН, що сформувалась в 22 -24 тижнів вагітності, властивим є неускладнений перебіг попередніх вагітностей. Лише в поодиноких випадках вагітні вказували на мимовільні переривання попередніх вагітностей, лише одна з них – на ПП в минулому, 3- на кесарський розтин. Іншими словами, властивий в цілому пацієнткам з ІЦН акушерський анамнез, обтяжений репродуктивними втратами, ПП зокрема, передчасним розривом плодових оболонок та патологічним перебігом пологів, не виступає в ролі факторів ризику в цій частині дослідження. Жінки, ІЦН у яких розвивалась між 22 та 24 тижнями вагітності, мали необтяжений перебіг попередньої вагітності.

Таблиця 6.5

Перебіг першого триместру теперішньої вагітності у пацієнток з ІЦН

Ознака	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
Геморагічні виділення до 6 тижнів	4 (8,5%) ^Σ	3 (8,8%) ^Σ	6 (20,0%)
Геморагічні виділення між 6 та 12 тижнями	1 (2,1%)	1 (2,9%)	2 (6,7%)
Критерії ризику преєклампсії	1 (2,1%) ^Σ	1 (2,9%)	5 (10,0 %)
Критерії хромосомних аномалій	1 (2,1%)	1 (2,9%)	1 (3,3%)

Примітка Σ- відмінність вірогідна при порівнянні з групою С

Дизайном дослідження було передбачено виключення з цієї частини вагітних, що мали критерії ІЦН до 22 тижнів. Тому до ускладнень вагітності, що їх порівнювали у пацієнток з ІЦН, належали геморагічні виділення до 6 та до 12 тижнів, частота їх була невагомою, навіть меншою, ніж в групі контролю.

Таким чином, вагітні з ІЦН, що сформувалась в терміни 22 -24 тижнів мають необтяжений гінекологічний та акушерський анамнез, виключенням є лише висока частота бактеріального вагінозу. Спричинені цим ускладненням зміни локального імунітету і стали предметом наступної частини дослідження.

6.2. Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування ІЦН.

Причинами формування ІЦН є порушення співвідношення елементів сполучної тканин внаслідок її генетичних особливостей, гормонального дисбалансу, переважання прозапальних чинників імунітету.

Важлива роль в прогресуванні імунного дисбалансу належить мікрофлорі піхви, яку було досліджено в динаміці прогресування вагітності. Щодвятижні до досягнення гестаційного віку 34 тижнів проводили дослідження мікрофлори піхви за критеріями Хью-Айсон.

Таблиця 6.6

Динаміка показників мікроскопії виділень у вагітних з ІЦН

Ознака	Група А	Група В	Група С
До корекції			22 тижні
N	47	34	30
Ступінь 0	1 (2,1%)	1 (2,9%)	1 (3,3%)
Ступінь I (нормальний)	25 (53,2%)	18 (52,9%)	18 (60,0%)
Ступінь II (проміжний)	10 (21,3%)	6 (17,6 %)	5 (14,7%)
Ступінь III (бактеріальний вагіноз)	6 (12,8%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)
Ступінь IV (аеробний вагініт)	5 (10,6%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)
Через 2 тижні			24 тижнів
N	46	33	30
Ступінь 0	1 (2,2%)	-	-
Ступінь I (нормальний)	20 (43,5%)	10 (30,3%) ^s	19 (63,3%)
Ступінь II (проміжний)	16 (34,8%)	12 (36,4%)	4 (13,3%)
Ступінь III (бактеріальний вагіноз)	7 (14,9%)	7 (21,2%)	4 (13,3%)

Ступінь IV (аеробний вагініт)	2 (4,4)	4 (12,1%)	3 (10,0%)
Через 4 тижні			26 тижнів
N	43	30	30
Ступінь 0	-	-	1 (3,3%)
Ступінь I (нормальний)	18 (41,9%)	8 (26,7%) ^{\$#}	17 (56,7%)
Ступінь II (проміжний)	14 (32,6%)	10 (33,3%)	7 (23,3%)
Ступінь III (бактеріальний вагіноз)	7(16,2%) ^{\$}	8 (26,7%) ^{\$#}	2 (6,7%)
Ступінь IV (аеробний вагініт)	4 (9,3%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
Через 6 тижнів			28 тижнів
N	40	24	30
Ступінь 0	-	-	-
Ступінь I (нормальний)	12 (30,0%) ^{\$}	6 (25,0%) ^{\$}	15 (50,0 %)
Ступінь II (проміжний)	13 (32,5%) ^{\$}	2 (8,3%) [#]	8 (3,3%)
Ступінь III (бактеріальний вагіноз)	7 (17,5%)	10 (41,7%) ^{\$#}	3 (10,0%)
Ступінь IV (аеробний вагініт)	3 (7,5%)	2 (8,3%)	4 (13,3%)

Примітка: \$- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою С

#- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

До застосування методу лікування ІЦН розподіл вагітних за типом мікроскопії виділень за критеріями Хью-Айсон не відрізнявся між групами, у тому числі у вагітних з ІЦН та вагітних з нормальним перебігом вагітності. 53,2% вагітних групи А, 52,9% - групи В, 60,0% - групи С мали нормальний тип мазка, а тип бактеріального вагінозу було виявлено у 12,7%, 14,7% та 8,8% вагітних відповідно.

Вже за два тижні після застосування методу лікування група В відрізнялась від контрольної за часткою вагітних з нормальним типом мазку – 30,3% проти 63,3% в групі контролю, в групі А відмічено статистично незначиму тенденцію до зниження частки нормального типу мазку – 43,5%. Виявлено також тенденцію до збільшення частки вагітних з бактеріальним вагінозом – до 21,2% в групі вагітних, у яких для

корекції було застосовано акушерський песарій. Серед здорових вагітних лише 13,3% вагітних мали такий тип мікрофлори, але в групі церкляжу – 14,9%, тобто не більше.

Через 4 тижні після корекції ІЦН частота виявленого в мікрокопії ІІІ типу зростає в обох групах, але в групі акушерського песарію досягнувши 26,7%, а в групі церкляжа- 16,2%. В групі здорових вагітних у відповідному терміні склала 6,7%. Важливо також відмітити, що саме в цьому терміні відмічено зменшення частки вагітних з нормальним типом мазку саме в групі акушерського песарію - до 26,7% проти 41,9% в групі церкляжу та 56,7% в групі здорових вагітних.

Через 6 тижнів частка вагітних з бактеріальним вагінозом в групі В зростає ще більше - до 41,7%, в групі А та в контрольній групі протягом цих 2 тижнів майже не змінилась – 17,5% та 10,0% відповідно. В групі В не змінилась частка вагітних з нормальним типом мікроскопічного мазку (25%), в групі А – вірогідно зменшилась з 41,9% до 30%, в групі здорових вагітних залишившись на рівні 50%.

Частота аеробного мазку мікроскопії виділень не відрізнялась ні між групами вагітних з ІЦН та здорових вагітних, ні в динаміці пролонгування вагітності від моменту корекції ІЦН.

Таким чином, між групами церкляжу та акушерського песарію означено вагому відмінність – на тлі акушерського песарію вже за 2 тижні від застосування методу корекції спостерігають тенденцію до зростання частки лабораторного критерію бактеріального вагінозу при порівнянні з групою церкляжу та групою здорових вагітних. Ця відмінність до 4 тижнів набуває статистичної вірогідності та зростає до 6 тижнів.

Для дослідження впливу застосованого методу лікування на вміст локальних імунних чинників було проаналізовано їх динаміку на тлі обох методів лікування щодвятижні, результати цього аналізу наведено в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Динаміка вмісту цитокінів в цервікальному слизі у вагітних з ІЦН

Ознака	Група А	Група В	Група С
	До корекції		22 тижні

N	47	34	30
ІЛ-6, пг/мл	1192±109,4 ^{\$}	1234,2±202,9 ^{\$}	109,8± 13,3
ІЛ-8, пг/мл	25,5±3,2	28,2±1,9	28,6±3,9
ІЛ-10, пг/мл	135,6±34,2 ^{\$}	123,5±28,7 ^{\$}	267,7±36,7
СІЛП, μг/мл	1,8±0,2	1,5 ±0,1	1,0±0,3
Через 2 тижні			24 тижнів
N	46	33	30
ІЛ-6, пг/мл	1198,2±100,2 ^{\$}	1256,3±200,4 ^{\$}	203,7±23,1
ІЛ-8, пг/мл	28,4±3,51	42,3±1,3	29,9 ±3,3
ІЛ-10, пг/мл	139,5±14,9 ^{\$}	129,2±21,2 ^{\$}	204,1±43,3
СІЛП, μг/мл	1,9±0,4,	1,0±0,1	1,3±0,2
Через 4 тижні			26 тижнів
N	43	30	30
ІЛ-6, пг/мл	1187,4±102,4 ^{\$}	1224,6±109,3 ^{\$}	209, 8±12,9
ІЛ-8, пг/мл	31,4±5,9	68,2±6,7 ^{\$#}	27,5±6,7
ІЛ-10, пг/мл	137,1±6,2 ^{\$}	128,8± 26,7 ^{\$}	200,6±27,9
СІЛП, μг/мл	3,7±0,9	0,9 ±0,8 [#]	1,3±0,6
Через 6 тижнів			28 тижнів
N	40	24	30
ІЛ-6, пг/мл	1203,6±109,7 ^{\$}	1279,9±180,1 ^{\$}	300,9±10,9
ІЛ-8, пг/мл	32,5±3,7	187,6±25,0 ^{\$#}	29,9 ±5,0
ІЛ-10, пг/мл	145,2±7,5 ^{\$}	130,4 ±21,7 ^{\$}	210,1±10,2
СІЛП, μг/мл	4,3±1,2	0,6 ±0,2 ^{\$#}	1,4 ±0,8

Примітка: \$- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою С

#- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

Таким чином, до застосування методу лікування вагітних з ІЦН від здорових вагітних з таким самим гестаційним терміном відрізняли лише значне підвищення вмісту ІЛ-6 (вдесятеро) та незначне зниження ІЛ-10 (вдвічі) в цервікальному слизі. Решта досліджених показників локального імунітету були подібними в усіх групах.

Вже за два тижні від застосованого втручання загальна картина залишається такою самою – високі цервікальні концентрації ІЛ-6 не зазнають змін, в обох групах маючи вдесятеро більше значення, ніж у здорових вагітних ($1198,2 \pm \text{пг/мл}$ в групі І, $1256,3 \pm \text{пг/мл}$ в групі В та $203,7 \text{ пг/мл}$ в групі здорових вагітних). Натомість вже на цьому етапі визначено тенденцію до збільшення цервікального вмісту ІЛ-8 в групі акушерського песарію ($42,3 \text{ пг/мл}$ проти $28,4 \text{ пг/мл}$ в групі церкляжу та $29,9 \text{ пг/мл}$ у здорових вагітних). Тенденція за 2 тижні від застосування методу корекції не має статистичної вірогідності.

За 4 тижні від корекції ІЦН виявлено вже статистично вірогідне зростання цервікального вмісту ІЛ-8 в групі акушерського песарію $-68,2 \text{ пг/мл}$ при порівнянні з групою церкляжу $-31,4 \text{ пг/мл}$ та $27,5 \text{ пг/мл}$ у здорових вагітних. Проте вже на цьому етапі спостерігаємо тенденцію до зниження вмісту СІЛП у вагітних з акушерським песарієм ($1,9 \text{ мкг/мл}$) та одночасне зростання цього інгібітора у пацієток з церкляжем ($3,7 \text{ мкг/мл}$). Ці зміни не мають статистичної вірогідності, втім в групі А зростання є реакцією материнського організму на активний запальний процес плода, а зниження в групі В- неповноцінністю цієї реакції на тлі локального запалення матері. Зниження вмісту СІЛП в цервікальному слизі розглядають як одну з патогенетичних рис дуже ранніх ПП.

За 6 тижнів від застосованого лікування спостерігаємо ще більше зростання ІЛ-8 в цервікальному слизі на тлі акушерського песарію, до $187,6 \text{ пг/мл}$, в групі церкляжу він лишається однаковим з показником контрольної групи ($32,5 \text{ пг/мл}$ та $29,9 \text{ пг/мл}$ відповідно)

Одночасно через 6 тижнів після втручання набувають статистичної значимості і зміни цервікальної концентрації СІЛП. В групі церкляжу, де стійко реєструється

збільшений вміст ІЛ-6, значення СІЛП зростає до 4,3µг/мл, а в групі акушерського песарію на тлі такого ж високого вмісту ІЛ -6 – зменшується до 0,6µг/мл.

Стрімке проягом 4-6 тижня від накладання акушерського песарію зростання цервікальної концентрації ІЛ- 8 та тлі більш поширеного явища біатеріального вагінозу свідчить про зростання активності запального процесу в шийці матки, тобто про ризик прогресування ІЦН. ІЛ-8 має материнське походження, його активність поєднується з активністю ІЛ-6 плодового походження, що підвищує ризик передчасної пологової діяльності та розриву плодових оболонок.

Попередніми дослідженнями показано, що між пуповинним вмістом ІЛ-6 та цервікальним СІЛП існує тісний негативний зв'язок. Ризик формування СФЗВ у вагітних з застосованим для корекції акушерським песарієм відтак є більшим, ніж на тлі церкляжу.

6.3. Перебіг пологів у вагітних з різними методами лікування ІЦН

Дослідженнями з високим ступенем доказовості показано низьку здатність механічних методів корекції ІЦН щодо попередження ППІ взагалі. Особливо низькою є така ефективність у разі ургентного, а не профілактичного застосування церкляжу або акушерського песарію. Переконливими є дані про те, що кількатижневе пролонгування вагітності супроводжується зростанням ризику інфікування новонародженого.

В таблиці 6.8 наведено розподіл учасниць цього етапу дослідження за часом розродження від корекції ІЦН. В групі С випадків передчасного розродження не було.

Протягом перших 2 тижнів від корекції ІЦН пологи відбулись лише у двох жінок, по одній з кожної групи, тобто в цьому показнику метод корекції не мав значення. Протягом 4 тижнів від застосованої корекції народили 8,5% жінок групи А та 11,7% жінок групи В, відмінність демонструє тенденцію до збільшення частоти ППІ при застосуванні акушерського песарію при порівнянні з церкляжем, яка не має статистичної вірогідності. Як було зазначено в попередньому підрозділі, саме через 4 тижні від корекції між групами з'являлась статистично вірогідна відмінність в

поширеності бактеріального вагінозу, і в цей період зафіксовано зростання цервікального вмісту ІЛ-8.

Таблиця 6.8

Час від корекції ІЦН та розродження у жінок з різними методами корекції

Час	Група А (n=47)	Група В (n=34)
Протягом 2 тижнів	1 (2,1%)	1 (2,9%)
Протягом 4 тижнів	4 (8,5%)	4 (11,7%)
Протягом 6 тижнів	7 (14,9%)	10 (29,4) [#]
Після 6 тижнів	40 (85,1 %)	24 (70,5%) [#]

Примітка: [#]- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

Проте вже через 6 тижнів після корекції ця тенденція має статистичну вірогідність – ПП відбулись у 14,9% вагітних групи А та 29,4% групи В, що демонструє більшу ефективність церкляжу. В цей час спостерігається ще більше зростання частоти бактеріального вагінозу та вмісту ІЛ-8 в групі акушерського песарію.

В перивіабельні терміни (23-24 тижні) розродження у пацієток з ІЦН відбулось з однаковою частотою при застосуванні обох методів корекції – по 2 в кожній групі.

Істотну відмінність між групами зафіксовано в частоті пологів в терміни 25- 26 тижнів - 8,5% в групі церкляжу та 20,6% в групі акушерського песарію. Цей гестаційний термін відповідає часу наростання частоти бактеріального вагінозу та збільшення цервікальної концентрації ІЛ-8 в групі акушерського песарію, що й спричинило п'яту частину всіх розроджень цієї групи.

Наступну відмінність між групами було відмічено в частоті своєчасних пологів – на тлі церкляжу, накладеного в 22-24 тижнів, 36,2% вагітних мали пологи після повних 37 тижнів, на тлі акушерського песарію, застосованого в ті ж терміни - лише 8,8%. Це свідчить про значно більшу ефективність ургентного церкляжу з точки попередження ПП. Таку закономірність можна пояснити наростанням цервікального вмісту прозапального ІЛ-8 на тлі акушерського песарію.

Гестаційний термін пологів у жінок з різними методами корекції ІЦН

Термін, тижні	Група А (n=47)	Група В (n=34) [®]
23	1 (2,1%)	1 (2,9%)
24	1 (2,1%)	1 (2,9%)
25	1 (2,1%)	3 (8,8) [#]
26	3 (6,4 %)	4 (11,8%)
27	3 (6,4%)	4 (11,8%)
28	3 (6,4%)	3 (8,8%)
29	3 (6,4%)	2 (5,9%)
30	3 (6,4%)	3 (8,8%)
31	3 (6,4%)	3 (8,8%)
32	3 (6,4%)	3 (8,8%)
33	3 (6,4%)	2 (5,9%)
34 – 36	3 (6,4%)	2 (5,9%)
37 та більше	17 (36,2%)	3 (8,8%) [#]

Примітка: #- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

[®] $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою А

ІЛ – 8 відіграє роль у зменшенні щільності сполучної тканини шийки матки, що провокує подальше її розкриття та розрив плодових оболонок. З цієї точки зору було проаналізовано особливості перебігу пологів на тлі застосованих різних методів лікування ІЦН (таблиця 6.10).

Аналіз перебігу пологів у вагітних після корекції ІЦН в терміни 22-24 тижнів показав, що таким пацієнтам більш властивим є ПРПО. В групі А допологовий розрив оболонок ускладнив кожні п'яті пологи, а в групі В – кожні другі, серед здорових вагітних - лише 13,3%. Пояснення такої закономірності лежить в патогенезі ІЦН, при якій розкриття цервікального каналу, спричинене, зокреме, високим вмістом ІЛ в цервікальному секреті, супроводжується запальним ураженням амніотичних

оболонок та зменшенням їх еластичності. Втім, групі церкляжу таке ускладнення властиве вдвічі менше, ніж пацієнткам з акушерським песарієм.

Підвищення температури тіла в пологах, що досить часто супроводжує ПРПО, виявляли лише у 3 пацієнток групи А та у 1-групи С, натомість 7 роділь (20,6%), ПРПО у яких відбувся на тлі акушерського песарію, мали ознаки септичного стану в пологах. Це свідчить про те, що такий спосіб корекції ІЦН сприяє більшому поширенню запальної реакції.

Таблиця 6.10

Ускладнення в пологах та післяпологовому періоді у жінок з різними методами корекції ІЦН.

Ускладнення	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
ПРПО	10 (21,3%) ^{\$}	17 (50,0%) ^{\$#}	4 (13,3%)
Гіпертермія в пологах	3 (6,4%)	7 (20,6%) ^{\$#}	1 (3,3%)
Домішки меконію в амніотичній рідині	5 (14,9%)	9 (29,4) ^{\$#}	3 (10,0%)
Патологічний серцевий ритм	3 (6,4%)	3 (8,8)	2 (6,7%)
Кесарський розтин	3 (6,4%)	3 (8,8%)	4 (13,3%)
Затримка частин плаценти	3 (6,4%)	7 (20,6%) ^{\$#}	2 (6,7%)
Субінволюція макти	2 (4,3%)	1 (2,9%)	1 (3,3%)

Примітка: \$- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою С

#- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

Таким же явищем можна пояснити більшу частоту домішок меконію в амніотичній рідині (29,4%) у вагітних групи В проти 14,9% в групі А та 10,0% в групі В. Запальний процес в хоріоні вимагає більш інтенсивного кровообігу, а неможливість плацентарного кровообігу цілком його забезпечити призводить до метаболічних розладів плода, ослаблення тону анального сфінктера належить до їх проявів.

Більш глибока інфільтрація хоріону запальним процесом в групі В спричинює і більш високу частоту затримки частин плаценти - 20,6% проти 6,4% та 6,7% відповідно.

У вагітних, для корекції ІЦН у яких було застосовано акушерський песарій, із збільшеннями гестаційного терміну спостерігали зниження цервікальної концентрації СІЛП. Саме цей чинник, як було показано в попередніх розділах, демонструє тісний кореляційний зв'язок з пуповинним вмістом ІЛ-6, тобто з проявом СФЗВ. Таблиця 6.11 демонструє поширеність у новонароджених підвищеної концентрації ІЛ-6 в пуповинній крові та лабораторних однак інфекційного процесу у дитини.

На самому початку цієї частини аналізу варто зазначити, що через різний гестаційний термін порівнювати новонароджених всіх 3 груп за масою при народженні та оцінкою за Апгар було недоцільно. Тому до уваги було взято поширеність проявів запальної реакції, а саме – пуповинній концентрації ІЛ-6 11 пг/мл та більше. До дослідження було включено лише жінок з одноплідною вагітністю, випадків мертвонародження не було, тому кількість новонароджених відповідала кількості вагітних в групі.

Таблиця 6.11

Прояви запального та інфекційного процесу у новонароджених від вагітних з різним методом корекції ІЦН.

Ознака	Група А (n=47)	Група В (n=34)	Група С (n=30)
Пуповинний вміст ІЛ більше 11 пг\мл	7 (14,9%)	19 (55,8%) ^{\$\$}	3 (10,0%)
Лейкоцитоз більше 12×10^9 /л	4 (8,5%)	10 (29,4) ^{\$\$}	3 (10,0%)
Лейкоцитоз більше 20×10^9 /л	2 (4,2%)	4 (11,7) ^{\$\$}	1(3,3%)
Лейкопенія менше $1,5 \times 10^9$ /л	2 (4,2%)	2 (5,9%)	1 (3,3%)
С-реактивний білок 0,5-30 мг/л	10 (21,3%)	15 (44,1%) ^{\$\$}	3 (10,0%)
С-реактивний білок більше 30 мг/л	3 (6,4%)	7(20,6%) ^{\$\$}	1 (3,3%)

Примітка: \$- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою С

#- $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою А

В групі В таку ознаку було виявлено у 55,9% новонароджених, в групі церкляжу лише у 14,9%, в групі здорових роділь -в 10%. Тобто можна зробити висновок, що одночасно з підвищенням цервікальної активності імунних чинників, зниження СІП, на тлі акушерського песарію збільшується частка новонароджених з СФЗВ. Циркулярному шву, накладеному між 22 та 24 тижнями для корекції ІЦН, таке зростання властивим не було.

Лейкоцитоз понад $12 \times 10^9/\text{л}$ та понад $20 \times 10^9/\text{л}$ було виявлено частіше у новонароджених групи В - 29,4% та 11,7%. Новонароджені від вагітних з церкляжем мали такі ознаки в 8,5% та 4,2% відповідно, а новонароджені від здорових матерів – в 10,0% та 3,3% відповідно. Відмінностей між групами за частотою лейкопенії між групами виявлено не було.

Понад 60% новонароджених від вагітних, корекція ІЦН у яких здійснювалась акушерським песарієм, мали концентрацію С- реактивного білка понад 0,5 мг/л при народженні, 32,4% - концентрацію понад 30 мг/л, тобто лише один новонароджений цієї групи мав нормальну концентрацію цього запального маркера.

У новонароджених від матерів, яким для корекції ІЦН було накладено циркулярний шов на шийку матки, підвищений вміст С- реактивного білка було виявлено лише в 27,7% випадків, зростання більше 30 мг/л – лише у трьох новонароджених (6,4%). Серед здорових новонароджених лише 4 мали підвищену концентрацію С- реактивного білка.

Означені закономірності свідчать про те, що корекція ІЦН акушерським песарієм в 22 -24 тижнів супроводжується збільшенням частоти бактеріального вагінозу в динаміці вагітності, зростанням вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизі та зменшенням концентрації СІПЛ при порівнянні з циркулярним швом на шийці матки. Відповідно вагітним, у яких для корекції ІЦН застосовано акушерський песарій, властива більша частота дуже ранніх ПП, менший термін розродження та менша частота доношених до терміну своєчасних пологів вагітностей. Новонароджені від вагітних, до яких застосовували акушерський песарій, частіше мають критерії СФЗВ, але ще частіше – ознаки інфекційного процесу.

Отримані результати свідчать про більшу ефективність церкляжу, ніж акушерського песарію, для корекції ІЦН в терміні 22-24 тижнів як на лабораторному, так і на клінічному рівнях.

Матеріали цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Біла В.В, Чернега В.О. Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського песарію та прогестеронової терапії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №7 (70): с 55-60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601> (Авторка проводила лікування частини пацієнток, аналізувала отримані результати).

2. Біла ВВ, Чернега ВО. Істміко-цервікальна недостатність після вчасних пологів – що пішло не так? Український журнал Здоров'я жінки 2023. 6(169): 13-19; doi: 10.15574/HW.2023.169.13. (Авторкою написано оглядову частину, сформульовано висновки).

3. Біла В.В., Чернега В.О. Тип шовного матеріалу при цервікальному церкляжі – загублена частина пазлу в лікуванні істміко-цервікальної недостатності. Український журнал перинатології та педіатрії. 2024. №3(99): 38-45. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).3845 (Дисертантці належать формування дизайну дослідження, формування його груп, а також формулювання висновків)

4. Cherneha V, Bila V. Choosing the optimal treatment strategy for cervical insufficiency considering the inflammatory status of birth canal. Thesis on international scientific conference “Innovation in medicine: achievements of domestic and foreign representatives”, Riga, Latvia, 3-4.04.2024.p.62-64. (Авторкою виконано огляд джерел та підготовку тез до друку).

5. Чернега В., Біла В., Загородня О. Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування істміко-цервікальної недостатності. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024. №3 (149): 58-65. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65) (Авторка проводила аналіз та статистичну оцінку отриманих результатів)

РОЗДІЛ 7

УДОСКОНАЛЕННЯ ВЕДЕННЯ ДУЖЕ РАННІХ ПП НА ТЛІ ПРПО

Як показали результати попередніх етапів дослідження, особливістю перебігу пологів в гестаційні терміни 22-27 тижнів, є відсутність клінічних та лабораторних критеріїв в стані вагітної, які б свідчили про інфекційне ураження плода. Властива екстремально недоношеним новонародженим висока частота СФЗВ не залежить від часу, що минув від розриву оболонок та розродженням.

Лабораторною особливістю перебігу неонатального періоду екстремально недоношених новонароджених є відсутність зв'язку між маркерами запалення та інфекційного процесу, такий зв'язок є дуже властивим новонародженим від ранніх ПП. Крім того, екстремально недоношеним новонародженим властивими є висока частота лейкоцитозу лише на тлі ПРПО, значно більша поширеність лейкопенії, ніж у новонароджених від ранніх ПП. Розвиток інфекційного процесу на тлі СФЗВ значно збільшує частоту лейкопенії у екстремально недоношених новонароджених.

Таким чином, відсутність клінічних та лабораторних критеріїв інфікування плода та водночас поглиблення розладів, притаманних недоношеності, на тлі інфекційного процесу, створюють необхідність удосконалення вибору часу розродження на тлі ПРПО в екстремально недоношені терміни.

Попередніми дослідженнями показано тісний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози та вираженістю проявів інфекційного процесу в амніотичній рідині.

З огляду на це, на даному етапі дослідження було порівняно на клінічному та лабораторному рівнях ефективність 2 методів вибору часу розродження. Для цього було проаналізовано перебіг вагітності, пологів та неонатального періоду у 2 груп пацієток з ПРПО в терміни 25-27 тижнів вагітності. Враховуючи перивіабельність термінів 22-24 тижнів, пацієток з таким терміном вагітності на момент розриву оболонок до цієї частини дослідження не було включено.

34 пацієтки групи D отримували допомогу згідно клінічного протоколу, де означено доцільність очікувальної тактики до появи клінічних (гіпертермія та

тахікардія) та лабораторних ознак (лейкоцитоз, поява молодих форм лейкоцитів, підвищений вміст С-реактивного білка).

У 35 вагітних групи Е при госпіталізації та щотижня визначали вміст глюкози в амніотичній рідині. Концентрація глюкози в навколоплодових водах менше 0,5 мкмоль/л незалежно від наявності інших критеріїв хоріоамніоніту була показаннями до розродження.

Розподіл вагітних з ПРПО в екстремально недоношені терміни за гестаційним терміном наведено в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Розподіл вагітних з ПРПО за гестаційним терміном

Гестаційний термін ПРПО	Група D (n=34)	Група E (n=35)
25 тижнів+ 6 днів	9 (26,4%)	10 (28,6%)
26 тижнів + 6 днів	11 (32,4%)	10 (28,6%)
27 тижнів + 6 днів	14 (41,2%)	15 (42,8%)

Таким чином, групи з різною тактикою ведення не відрізнялись за вихідними даними – там не було пацієнток з ознаками запального процесу при госпіталізації, розподіл за гестаційним терміном був однаковим в обох групах.

В першу чергу було проаналізовано тривалість періоду, що минув від розриву плодових оболонок до розродження, що наведено в таблиці 7.2.

Враховуючи екстремальну недоношеність терміну, в який відбувся розрив плодових оболонок, питання про розродження до 48 годин від розриву оболонок не поставало попри знижену концентрацію глюкози через необхідність проведення курсу стероїдної терапії.

Натомість вже протягом першого тижня від розродження спонтанна пологова діяльність розвинулась у 6 жінок – по 3 в кожній групі. В групі D 3 жінки мали спонтанну пологову діяльність, в групі E – у 3 жінок пологова діяльність розвинулась спонтанно, а у 3 було здійснено індукцію через знижений вміст глюкози в амніотичній рідині при госпіталізації, таким чином вдвічі більше жінок групи E було розроджено протягом першого тижня від розриву оболонок.

Тривалість періоду від розриву плодових оболонок до розродження залежно від тактики ведення вагітних з ПРПО в екстремально недоношені терміни

Час від ПРПО до розродження	Група D (n=34)	Група E (n=35)
До 48 годин	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Від 2 до 7 діб	3 (8,8%)	6 (17,4%) ^Σ
Від 1 до 2 тижнів	3 (8,8%)	15 (43,4%) ^Σ
Від 2 до 3 тижнів	7 (20,6%)	6 (17,4%)
Більше 3 тижнів	20 (58,8%)	7 (20,0%) ^Σ

Примітка Σ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою D

Протягом 2 тижнів від розриву плодових оболонок у групі традиційної тактики ведення у 2 жінок пологова діяльність розвинулась спонтанно, у 1 було застосовано індукцію пологів через появу клінічних ознак хоріоамніоніту (8,8% від загальної кількості вагітних групи). В групі E протягом 2 тижнів від розриву плодових оболонок було розроджено 15 жінок (43,4%), з них спонтанна пологова діяльність розвинулась у 6 вагітних, у 2 було застосовано індукцію пологів через клінічні прояви хоріоамніоніту, у 7 – через виявлену знижену амніотичну концентрацію глюкози.

Протягом 3 тижнів від розриву оболонок в групі D було розроджено 7 вагітних (20,6%), з яких 3 мали спонтанну пологову діяльність, у 4 – було застосовано індукцію через клінічні прояви запальної реакції. В групі E в такий проміжок часу було розроджено 17,4% вагітних, 3 з них мали спонтанну пологову діяльність, 3 жінок мали індукцію пологів через виявлену знижену концентрацію глюкози.

Істотні відмінності є між групами за часткою вагітних з пролонгованою на 3 тижні та довше вагітністю. В групі традиційної тактики таких вагітних було більше половини (58,8%), у 10 з них було зареєстровано спонтанну пологову діяльність, у 10 розродження було ятрогенним через клінічні прояви хоріоамніоніту. В групі E лише 7 вагітних пролонгували вагітність на 3 тижні та більше від моменту розриву плодових оболонок (20,0%), з них спонтанна пологова діяльність розвинулась у 2, у 1

– ятрогенне розродження було спричиненим клінічними ознаками хоріоамніоніту, у 4 – через виявлене зниження концентрації глюкози в амніотичній рідині.

Таблиця 7.3

Гестаційний термін розродження вагітних з ПРПО

Гестаційний термін	Група D (n=34)	Група E (n=35)
25 тижнів	1 (2,9%)	-
26 тижнів	2 (5,9%)	2 (5,7%)
27 тижнів	3 (8,8%)	11 (31,4%) ^Σ
28 тижнів	8 (23,5%)	12 (34,3%) ^Σ
29 тижнів	10 (29,4%)	7 (20,0%)
30 тижнів та більше	10 (29,4%)	3 (8,6%) ^Σ

Примітка Σ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою D

Як було зазначено вище, розподіл пацієток груп за терміном розриву плодових оболонок був однаковим, але в термінах розродження є відмінності. В термінах 25 та 26 тижнів народилось лише 5 новонароджених, між групами відмінностей не виявлено. В термін 27 тижнів розроджено лише 8,8% вагітних групи традиційного спостереження, але майже кожен третю вагітну з групи E. В термін 28 тижнів народили 23,5% вагітних з групи D та 34,3% - групи E. Переважна більшість вагітних з групи традиційного спостереження (58,9%) народили після 29 тижнів вагітності, в групі удосконаленого алгоритму – лише 28,6%. Тобто застосування удосконаленого алгоритму ведення вагітних в екстремально недоношені терміни супроводжується зменшенням гестаційного терміну розродження.

В групі E частка вагітних, що зазнали ятрогенного розродження, була значно більшою, ніж в групі традиційного спостереження, тому важливо було проаналізувати перебіг пологів у вагітних з ПРПО, що наведено в таблиці 7.4.

Гіпертермію до початку пологової діяльності було зареєстровано у 20,6% вагітних з ПРПО на тлі екстремально недоношеної вагітності у разі очікувальної тактики та лише у 8,6% вагітних, для вибору часу розродження у яких було

використано визначення концентрації глюкози в амніотичній рідині. Так само зменшилась частота гіпертермії в пологах – 23,5% в групі D до 5,7% в групі E. Тобто доклінічне виявлення запального процесу шляхом визначення амніотичної концентрації глюкози дозволяє попередити значну частину випадків гіпертермії як до початку пологів, так і в пологах.

Таблиця 7.4

Ускладнення пологів та післяпологового періоду у вагітних з ПРПО

Ускладнення	Група D (n=34)	Група E (n=35)
Гіпертермія до початку пологів	7 (20,6%)	3 (8,6%) ^Σ
Гіпертермія в пологах	8 (23,5%)	2 (5,7%) ^Σ
Ятрогенне розродження	14 (41,2%)	20 (57,1%) ^Σ
Невдала індукція пологів або відсутність умов до індукції	6 (17,6%)	11 (31,4%) ^Σ
Кесарський розтин	6 (17,6%)	11 (31,4%) ^Σ
Затримка частин плаценти	3 (8,8%)	1 (2,8%) ^Σ
Гіпертермія після пологів	5 (29,4%)	1 (2,8%) ^Σ

Примітка Σ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою D

Виявлення доклінічного критерію запальної реакції в хоріоні провокує збільшення частки індукції пологів - в групі E вона сягнула 57,1% (20 вагітних), з них лише 3 мали показанням до втручання гіпертермію або лабораторні зміни периферійної крові. Решта 17 вагітних зазнали ятрогенного розродження через визначену низьку концентрацію глюкози в амніотичній рідині.

В групі D всі випадки ятрогенного розродження -14 (41,2%) були наслідком гіпертермії або лабораторних ознак запального процесу. Частка ятрогенного розродження була меншою, ніж групі E.

Невдала спроба індукції та відсутність умов до неї були єдиними показанням до абомінального розродження, їх було виявлено у 6 вагітних групи D (з 14 вагітних, у яких було означено показання до ятрогенного розродження). В групі E кесарський

розтин було виконано 11 пацієнткам (31,4%) з 20 вагітним, у яких з різних причин було визначено показаним ятрогенне розродження. Таким чином, загальна частота абдомінального розродження зросла на тлі використання доклінічних критеріїв запального процесу.

Натомість виявлення запального процесу на доклінічному етапі та розродження пацієнток супроводжувалось зниженням частоти затримки частин плаценти до 2,9% при порівнянні з 8,8% в групі традиційного менеджменту та післяпологової гіпертермії (2,9% та 29,4% відповідно).

Зменшення гестаційного терміну розродження не могло не вплинути на стан новонароджених. Розподіл новонароджених за вагою наведено в таблиці 7.5

Таблиця 7.5

Розподіл новонароджених за вагою

Вага, г	Група D (n=34)	Група E (n=35)
Менше 800	-	1 (2,9%)
800-899	2 (5,9%)	2(5,7%)
900-999	2 (5,9%)	2 (5,7%)
1000-1099	2 (5,9%)	2 (5,7%)
1100-1199	3 (58,9%)	3 (37,1%) ^Σ
1200-1299	3 (8,8%)	3 (8,6%)
1300-1399	3 (8,8%)	3 (8,6%)
1400-1499	4 (11,8%)	5 (14,3%)
1500 та більше	15 (44,1%)	14 (40,0%)

Попри зниження гестаційного терміну розродження, на тлі удосконаленого алгоритму ведення розподіл новонароджених за вагою при народженні не змінився. Так само не виявлено відмінностей в розподілі новонароджених за шкалою Апгар (таблиця 7.6).

Переважаюча частка новонароджених на першій хвилині мали оцінку від 4 до 5 балів, що можна пояснити екстремальною недоношеністю більшості з них. Така

оцінка стала ще більш популярною на 5-ій хвилині життя, головним чином за рахунок зменшення кількості новонароджених з мінімальною оцінкою 1-3 бали. Проте головним висновком цього аналізу є те, що застосування тактики ведення вагітних з ПРПО, заснованої на виявленні зниженого вмісту глюкози в амніотичній рідині, хоч і призводить до зменшення гестаційного терміну розродження та збільшення частки абдомінального розродження, не чинить впливу на оцінку новонародженого за шкалою Апгар.

Таблиця 7.6

Розподіл новонароджених за шкалою Апгар

Апгар, бали	Група D (n=34)	Група E (n=35)
I хвилина		
1-3	12 (35,3%)	13 (37,1%)
4-5	20 (58,8%)	19 (54,3%)
6 та більше	2 (5,9%)	3 (8,6%)
V хвилина		
1-3	3 (8,8%)	4 (11,4%)
4-5	24 (70,6%)	23 (65,7%)
6 та більше	7 (20,6%)	8 (22,8%)

В таблиці 7.7 наведено основні ускладнення неонатального періоду, властиві недоношеності, та зміну їх частоти під впливом запропонованого алгоритму ведення.

До цього етапу дослідження включено лише пацієнток з одноплідною вагітністю, випадків мертвонародження не було, тому кількість новонароджених відповідає кількості вагітних в групах.

Невеликий розмір вибірки не дозволяє впевнено свідчити про зниження показника неонатальної смертності – в кожній групі до 28 днів життя померли по 5 новонароджених. Втім істотні відмінності було виявлено за поширеністю основних притаманних недоношеності ускладнень.

Пневмонія є найбільш поширеним проявом внутрішньоутробного інфікування. Зміни структури легеневої тканини перешкоджають реалізації газообміну, що у недоношеного новонародженого має критичне значення через незрілість сурфактанту. Запальний процес в легеневій тканині подовжує тривалість вентиляції та збільшує частоту необхідності інвазивних методів вентиляції, тобто крім ризику для життя недоношеного новонародженого, збільшує ймовірність віддалених наслідків недоношеності.

Таблиця 7.7

Перебіг неонатального періоду екстремально недоношених новонароджених від вагітностей, ускладнених ПРПО

Ускладнення	Група D (n=34)	Група E (n=35)
Померли до 7 днів	2 (5,8%)	3 (8,6%)
Померли до 28 днів	3 (8,8%)	2(5,7%)
Пневмонія	18 (52,9%)	9 (25,7%) ^Σ
Шкірні прояви інфекційного процесу	15 (44,1%)	7 (20,0%) ^Σ
Лейкоцитоз понад 20x10 ⁹ /л	20 (58,9%)	13 (37,1%) ^Σ
Лейкопенія	8 (23,5%)	4 (8,6%) ^Σ
БЛД	7 (29,4%)	2 (2,8%) ^Σ
НЕК	19 (55,9%)	12 (34,3%) ^Σ
ПВК	20 (58,9%)	10 (28,6%) ^Σ
ПВЛ	4 (11,8%)	2 (5,7%) ^Σ

Примітка Σ - p≤0,05 при порівнянні з групою D

Пневмонія має внутрішньоутробне походження та може розвинути як до розриву плодових оболонок, тоді спричинена нею запальна реакція є фактором зменшення еластичності плодових мембран, а може бути і наслідком вторинного висхідного інфікування на тлі ПРПО. В попередніх розділах було продемонстровано відсутність чітких клінічних проявів у матері, що б свідчили про вторинне інфікування саме плода, а не лише хоріону. Як видно з таблиць 7.4 та 7.5 частка

вагітних групи D, до яких було застосовано ятрогенне розродження через клінічні та лабораторні ознаки хоріоамніоніту, була меншою, ніж частота пневмонії у новонароджених (41,2% та 52,9% відповідно). Іншими словами, не всі випадки вродженого інфікування легеневої тканини плода мали клінічні прояви у матері. Шляхом визначення часу індукції пологів на підставі доклінічного критерію запального процесу – зниженого вмісту глюкози в амніотичній рідині- було досягнуто зниження частоти пневмоній у екстремально недоношених новонароджених до 25,7%.

Застосування алгоритму, що передбачає розродження вагітної з ПРПО до появи клінічних проявів хоріоамніоніту, дозволило зменшити і частоту шкірних проявів інфекційного процесу (від 44,1% в групі очікувальної тактики до 20%), вираженого лейкоцитозу (від 58,9% до 37,1% відповідно) та лейкопенії (від 23,5% до 8,6%).

Дуже показовою є зниження частоти БЛД у екстремально недоношених новонароджених. Попри зменшення гестаційного терміну розродження, що є спричиненим доклінічним виявленням ознак хоріоамніоніту, поширеність БЛД значно зменшилась – від 29,4% в групі традиційної очікувальної тактики до 2,8%. Це пов'язано з меншим інфекційним ураженням плода та меншою тривалістю необхідності додаткового насичення повітря киснем, що буде розглянуто нижче.

НЕК в своєму патогенезі також вагомо залежить від супутнього запального та інфекційного процесів, що ускладнюють недоношеність та екстремальну недоношеність зокрема. Тактика виявлення доклінічного критерію хоріоамніоніту дозволила зменшити частоту цього ускладнення до 34,3% при порівнянні з 55,9% у разі традиційної очікувальної тактики.

Механізм крововиливів у перивентрикулярний простір також певною мірою залежить від запальної реакції, в попередніх розділах було показано, що наявність СФЗВ є незалежним від гестаційного віку фактором ризику у екстремально недоношених новонароджених. Тривалий час між розривом оболонок та розродженням шляхом висхідного інфікування підвищує ймовірність ПВК різного ступеню тяжкості, частота яких в групі традиційної очікувальної тактики склала 58,9%. Застосування тактики вибору часу розродження з врахуванням доклінічного маркера хоріоамніоніту дозволила зменшити загальну частоту ПВК до 28,6%. ПВЛ

не була поширеним явищем в жодній з частин цього дослідження, її частота не перевищувала 12%, але удосконалена методика вибору часу розродження при ПРПО в екстремально недоношені терміни дозволила зменшити і цю частоту до 5,7%.

Таблиця 7.8.

**Тривалість вентиляційної підтримки недоношених від пологів на тлі
ПРПО в екстремально недоношені терміни**

Вентиляційна підтримка, дні	Група D (n=34)	Група E (n=35)
Інвазивна вентиляція	6,1±2,6	3,4±0,9 ^Σ
Неінвазивна вентиляція з додаванням кисню	7,9±3,2	3,4±1,4 ^Σ
Неінвазивна вентиляція	28,3±4,8	18,1 ±0,8 ^Σ

Примітка Σ - $p \leq 0,05$ при порівнянні з групою D

Серед новонароджених обох груп була досить вагомою частка дітей з гестаційним терміном 28 та більше тижнів, майже всі вони отримали повний курс стероїдної профілактики, тому закономірним є те, що не всі діти цього етапу дослідження при народженні та пізніше вимагали інвазивної вентиляції. В групі D штучну вентиляцію легень було застосовано для надання першої допомоги 16 новонародженим (47,1%), в групі E – 18 (51,4%), за цим показником відмінності між групами відсутні. Проте, попри переважно менший гестаційний вік, новонароджені групи C мали необхідність в інвазивній вентиляції протягом 3,4 днів, то в групі D – протягом 6,1 днів.

Загалом респіраторна недостатність новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів та тлі ПРПО є спричиненою, як їх морфофункціональною незрілістю, так і СФЗВ та інфекційною реакцією. В попередніх розділах було продемонстровано залежність тривалості вентиляційної підтримки від наявності СФЗВ саме в категорії екстремально недоношених новонароджених.

Втім попередження інфекційного процесу у новонародженого шляхом виявлення на доклінічному етапі та вирішення питання розродження дозволяє зменшити час необхідності вентиляційної підтримки до 18,0 днів від 28,3 днів в групі традиційної

тактики ведення. Додаткова необхідність збагачення повітря киснем в групі традиційного менеджменту існувала протягом 7,9 днів, в групі удосконаленої тактики ведення – скоротилась до 3,4 днів.

Таким чином, застосування удосконаленого алгоритму розродження вагітних з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності, заснованого на виявленні зниженої амніотичної концентрації глюкози, призвело до істотного вкорочення періоду пролонгування вагітності від розриву плодових оболонок, а також до зменшення гестаційного терміну розродження. Крім того, на тлі удосконаленого алгоритму ведення зростає частота як ятрогенного розродження, так і кесарського розтину. Натомість доклінічне виявлення хоріоамніоніту дозволяє істотно зменшити частоту гіпертермії до початку пологів, в пологах та в післяпологовому періоді.

Удосконалена тактика ведення пацієнток з ПРПО в екстремально недоношені терміни дозволяє зменшити частоту не лише ускладнень недоношеності, пов'язаних з інфікуванням (вроджена пневмонія, шкірні прояви інфекційного процесу, лейкоцитоз та лейкопенія), але і інших захворювань неонатального періоду – НЕК, БЛД та ПВК. Також вибір часу розродження на підставі визначення зниженої амніотичної концентрації дозволив зменшити тривалість інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також додаткової подачі кисню.

Матеріали цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Венцківський Б.М., Біла В.В., Страшко І.В., Загородня О.С. Клінічна ефективність пентоксифіліну в лікуванні вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. №1(19):42-46. DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7356 (Авторкою проведено аналіз частоти та структури ускладнень ПРПО при недоношеній вагітності).

2. Загородня О.С., Біла В.В., Антонюк М.І., Тимошук К.В. Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023 №6 (69):57-62. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997> (Авторкою взято участь у розродженні частини пацієнток, виконано статистичну обробку результатів та формулювання висновків).

3. Біла В.В., Говсеєв Д.О., Тимощук К.В., Загородня О.С., Тишкевич В.М. Неонатальний період екстремально недоношених новонароджених на тлі передчасного розриву плодових оболонок – можливість акушерського впливу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1(53):5-10. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(53\).2024](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(53).2024) (Авторка провела аналіз отриманих результатів, їх статистичну оцінку, формулювання висновків).
4. Біла В.В., Загородня О.С., Тимощук К.В., Антонюк М.І. Тактика ведення передчасного розриву плодових оболонок при дуже ранніх передчасних пологах – клінічні аспекти. Вісник проблем біології та медицини. 2024. Вип 3(74). С126-133. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-126-133 (Авторка формувала дизайн дослідження, групи обстежених, брала участь у розродженні більшої частини пацієнток).

РОЗДІЛ 8

РОЛЬ ДОНОРСЬКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА У ВИХОДЖУВАННІ ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Як було показано в попередніх розділах, екстремально недоношеним новонародженим частіше, ніж новонародженим інших гестаційних категорій, є властивим СФЗВ, який впливає на дозрівання всіх функціональних систем. Зокрема, на його тлі більш вираженими є респіраторні розлади, розлади травлення та ураження нервової системи.

Для адаптації недоношеного новонародженого, крім респіраторної підтримки, велике значення має становлення ентерального харчування. Універсальним способом вигодовування новонародженого наразі залишається материнське грудне молоко, як за співвідношенням нутрієнтів, так і за вмістом біологічно активних речовин. Екстремально ранній термін розродження десинхронізує процеси встановлення лактації, тому ДГМ є хорошою альтернативою материнському молоку, що не має недоліків навіть найдосконаліших сумішей. Саме тому функціонування БГМ стало потужною складовою комплексу з надання допомоги екстремально недоношеним новонародженим.

За умови раннього початку парентерального годування, спроби якого здійснюють у екстремально недоношених з перших годин життя після стабілізації дихальної функції, грудне молоко має ряд переваг на біохімічному рівні – більш збалансований склад нутрієнтів, наявність специфічних олігосахаридів, які є стійкими до секретів шлунку та підшлункової залози. При передчасному розродженні лактація починається та встановлюється пізніше, ніж при своєчасному, об'єм, що є необхідним для початку трофічного харчування, протягом перших годин можна перекрити об'ємом молозива. Втім поступове зростання об'ємів годування не є можливим без залучення ДГМ.

БГМ було засновано на базі Перинатального центру м.Києва 2020 року, його функціонування є повноцінним, до роботи щороку залучено від 55 до 70 донорок. 2020 року до роботи БГМ було залучено 55 донорок, 2021 – вже 68 донорок,

карколомного 2022 кількість донорок зменшилась до 45, а 2023 знов зросла до 67. Переважна частина донорок (50 з 55 2020 року, 60 з 68 – 2021, 37 з 45 – 2022 року та 57 з 67 - 2023) були матерями пацієнтів відділення реанімації новонароджених. Це можна пояснити основним джерелом отримання інформації про можливість донації грудного молока саме в цій категорії пацієнток.

В середньому від однієї донорки банк отримує 1200 мл грудного молока на тиждень, максимально – 3600 мл, мінімально 200 мл. Загалом від кожної донорки банк отримує в середньому 15,6 л, від мінімального об'єму 4 л до максимального -33 л.

Основним відділенням, що застосовує ДГМ, є відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, а серед його пацієнтів переважними споживачами є недоношені вагою 1000-1499 г (49,3%) та 500-999 г (15,1%).

Для оцінки ефективності впровадження вигодовування ДГМ було порівняно основні неонатальні показники серед екстремально недоношених новонароджених за 2 періоди – 2018-2019 роки (до впровадження ДГМ) та 2020-2023 роки (після заснування БГМ в Перинатальному центрі).

Протягом 2018-2019 років у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених перебувало 157 новонароджених з гестаційним терміном 22тижнів – 27 тижнів 6 днів при народженні. Протягом 2020-2023 років у відділенні проходили лікування 234 новонароджених від дуже ранніх ПП, з яких 201 отримували з метою трофічного та подальшого харчування ДГМ.

В середньому один новонароджений отримував 16 порцій ДГМ, мінімально – 3 порції, максимально – 24 порції. Описані розбіжності в кількості доз ДГМ мають пояснення від припинення ентерального харчування через порушення толерантності до нього до налагодження годування зцідженим материнським молоком.

Таблиця 8.1 містить інформацію про тривалість споживання ДГМ у екстремально недоношених новонароджених залежно від ваги при народженні. Абсолютна більшість екстремально недоношених новонароджених в усіх вагових категоріях отримували ДГМ менше 5 днів, в подальшому спостерігали встановлення лактації у матері. Лише серед новонароджених з вагою менше 700 г третина не мала

можливості до годування материнським молоком протягом 10 днів, зі зростанням ваги при народженні частка таких дітей зменшувалась, що можна пояснити більш пізнім та тривалим встановленням лактації у роділь з меншим гестаційним терміном.

Таблиця 8.1

Розподіл екстремально недоношених реципієнтів ДГМ за тривалістю його споживання

Кількість днів споживання ДГМ	Вагова категорія		
	500-699 г (n=60)	700-999 г (n=112)	1000 та більше (n=28)
1	13(21,7%)	34 (30,4%)	9 (32,1%)
2-4	20 (33,3%)	45 (40,2%)	12 (42,9%)
5-10	18 (30,0%)	20 (17,9%)	3 (10,7%)
10-30	6 (10,0%)	10 (8,9%)	2 (7,1%)
Понад 30	3 (5,0%)	3 (2,7%)	2 (7,1%)

В періоді 2018-2023 рік тактика ведення вагітних з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності та принципи ведення дуже ранніх ПП не змінювались, потужним впровадженням став початок функціонування БГМ в 2020 році. Саме тому змін неонатальних показників можуть свідчити про ефективність годування ДГМ.

Зокрема, в таблиці 8.2 показано динаміку НЕК у екстремально недоношених новонароджених протягом 2018 – 2023 рр.

НЕК можна назвати одним з найтрагічніших ускладнень екстремальної недоношеності, його прогрес до перфорації кишечника ставить перед лікарями питання вибору між оперативним втручанням, що є смертельно небезпечним у дітей з критично низькою масою тіла, та його відмовою, що є шляхом до летального кінця.

Протягом досліджуваних років частота НЕК на етапі підозри у народжених в екстремально ранні терміни зазнала тенденції до зниження, від 41,4% в 2018-2019 роках до 33,7% в 2020-2023. Таке зниження не має статистичної вірогідності. Втім протягом другого періоду, після впровадження діяльності БГМ, виявлено вірогідне зниження частоти явного НЕК, як зворотного (від 25,5% до 14,9%), так і на стадії незворотного (від 10,8% до 4,3%). Прогресуючий НЕК, що власне передбачає клінічну картину перфорації кишківника, зазнав в динаміці цих років статистично вірогідного зниження від 9,6% до 3,4%.

Таблиця 8.2

НЕК у екстремально недоношених новонароджених

НЕК	2018-2019 (n=157)	2020-2023 (n=234)
Підозра на НЕК	65 (41,4%)	79 (33,7%)
Явний НЕК, зворотній	40 (25,5%)	35 (14,9%)*
Явний НЕК, незворотній	17 (10,8%)	10 (4,3%)*
Прогресуючий НЕК	15 (9,6%)	8 (3,4%)*

Примітка * - відмінність з інтервалом 2018-2019 статистично вірогідна

Важко оцінити вплив впровадження вигодовування ДГМ на розвиток НЕК через широке застосування комбінації ДГМ та материнського молока. В кожному разі відмова від призначення сумішей дає змогу уникнути негативний їх вплив на слизову кишечника. Серед них – токсичний вплив на епітеліальні клітини, порушення формування нормальної перистальтики, неповноцінна колонізація кишечника мікрофлорою, а також активація локальної прозапальної відповіді, що має особливе значення в умовах СФЗВ, який супроводжує більшість випадків екстремальної недоношеності. Саме активність запальної реакції можна зменшити шляхом скорочення тривалості парентерального годування.

Середню тривалість необхідності парентерального харчування у екстремально недоношених новонароджених наведено в таблиці 8.3. З огляду на вплив на прогресування запальної реакції у новонароджених з СФЗВ тривалого парентерального харчування, цей критерій може визначати подальший прогноз екстремально недоношеного новонародженого, тривалість його перебування в реанімаційному відділенні. Тривале парентеральне харчування є чинником ризику запалення через довенний катетер, що є патогенетичним чинником неонатального сепсису.

Таблиця 8.3

Тривалість парентерального харчування у екстремально недоношених новонароджених

Вагова категорія	2018-2019рр, днів	2020- 2023 рр, днів
500-699г	33,5±6,5	20,9±4,8*
700-999 г	23,4±2,8	9,7±0,9 *
Більше 1000 г	9,5±0,3	6,5±0,5

Примітка * - відмінність з інтервалом 2018-2019 статистично вірогідна

Статистично вірогідне зниження тривалості парентерального харчування із впровадженням стартового харчування ДГМ зареєстровано у новонароджених з вагою при народженні більше 1000 г. Як було показано у попередніх розділах, тривалість необхідності в респіраторній підтримці у екстремально недоношених новонароджених чітко корелює з наявним СФЗВ, тому було досліджено вплив впровадження вигодовування ДГМ на вид та тривалість дихальної підтримки – таблиця 8.4.

Дискутабельними є механізми протективного впливу раннього старту ентерального годування на формування легеневої тканини у екстремально недоношених новонароджених. Одним з припущень є саме потужна зроль запальної реакції у неповноцінному формуванні альвеол шляхом спричиненого тканинною

гіпоксією масованого викиду біологічних месенджерів, що пригнічують артеріологенез. Споживання грудного молока відіграє ролі і у більш адекватному формуванні мікрофлори не лише шлунково-кишкового тракту, але і респіраторного тракту. Мікробіота як респіраторного, так і травного трактів має роль у в стимуляції протизапальної ланки імунного гомеостазу, а також безпосередньо у захисті від патогенної та умовно патогенної флори.

Таблиця 8.4

Тривалість вентиляційної підтримки новонароджених залежно від вагової категорії

Вага	2018- 2019рр, днів	2020-2023 рр, днів
Інвазивна вентиляція		
500-699 г	22,5±3,5	21,9±4,8
700-999 г	13,4±1,5	11,7±1,9
1000г та більше	12,5±0,3	6,9±0,8*
Неінвазивна вентиляція		
500-699 г	22,3±4,7	19,3±4,1
700-999 г	19,7±2,5	7,9±3,0*
1000г та більше	12,4±0,4	6,2±0,3*

Примітка * - відмінність з інтервалом 2018-2019 статистично вірогідна

Уникнення застосування сумішей для вигодовування та ранній початок годування грудним молоком створюють відтак кращі умови для розвитку легеневої тканини як за рахунок нутривних складових, протизапальної дії, так і за рахунок антиоксидантної дії. Імуномодуюча дія грудного молока, що реалізується за рахунок високого вмісту імуноглобулінів, втім пастеризація ДГМ руйнує більшу їх частину.

В динаміці 2018-2023 років зафіксовано зниження тривалості інвазивної вентиляції у новонароджених вагою понад 1000 г від 12,5 до 6,9 днів, а також неінвазивної вентиляції в ваговій категорії 700-999 г від 19,7 до 7,9 днів, в ваговій категорії понад 1000 г – від 12,4 до 6,2 днів.

Клінічним проявом порушеного формування легеневої тканини є різні ступені тяжкості БЛД, поширеність цього ускладнення серед екстремально недоношених новонароджених протягом дослідженого періоду наведено в таблиці 8.5.

Впровадження застосування ДГМ для раннього початку ентерального годування дозволило досягнути істотного зменшення частоти БЛД у екстремально недоношених новонароджених - легкого ступеню від 16,6% до 8,5%, середнього та важкого ступеню – від 8,3% до 4,3%.

Таблиця 8.5

БЛД у екстремально недоношених новонароджених

БЛД	2018-2019 (n=157)	2020-2023 (n=234)
Легкого ступеню	26(16,6%)*	20 (8,5%) *
Середнього та важкого ступеню	13 (8,3%)*	10 (4,3%)*

Примітка * - відмінність з інтервалом 2018-2019 статистично вірогідна

Головний мозок екстремально недоношеного новонародженого є вразливим до кисневого голодування, так і до дефіциту поживних речовин, що проявляється порушенням механізмів росту. Саме третій триместр вагітності, який у екстремально недоношених новонароджених перебігає вже постнатально, є критичним для росту головного мозку та формування когнітивних функцій. Недостатнє надходження поживних речовин при виходжуванні екстремально недоношених новонароджених через порушену травну функцію може мати свою патогенетичну частку в подальших нейрокогнітивних розладах. Особливе значення в цих умовах має і раціональний баланс молекул у середовищі для живлення. Це також налає ранньому початку ентерального харчування важливості.

Початок ентерального годування у екстремально недоношених новонароджених за допомогою ДГМ від часу заснування БГМ було запропоновано батькам всіх 234 новонароджених, 33 з них відмовились з релігійних та інших міркувань.

Декларації Прав Людини в статті 25 засвідчує право кожної людини на якісні умови свого життя, що передбачає якісні їжу, житло, одяг та медичну допомогу зокрема. Як матері, так і їх новонароджені мають беззаперечне право на особливу увагу при отриманні медичної допомоги. Важливим аспектом цього права бачимо при наданні допомоги екстремально недоношеним новонародженим та їх матерям, причиною чого є висока вартість першої та особлива психологічна вразливість другої. Саме тому, згідно з поглядів ВООЗ, донорство грудного молока є способом покращення медичної допомоги недоношеним новонародженим, екстремально недоношеним зокрема. Водночас, особливості встановлення лактації у жінок, що народили екстремально передчасно, має особливістю не лише десинхронізацію з потребами новонародженого, але і значну чутливість до психологічного стресу через хвилювання за долю дитини.

Тому нам було важливо оцінити динаміку встановлення лактації у матерів екстремально недоношених новонароджених. Для цього було вивчено основні параметри формування стійкої лактації у 37 породіль груп I-II (дуже ранні ПП), 43 породіль ГК та 30 породіль групи порівняння - породіль після дуже ранніх та ранніх ПП, діти яких не отримували ДГМ.

Таблиця 8.7.

Склад груп жінок-матерів реципієнтів за паритетом

	Група I-II (n=37)	ГК (n=43)	Група порівняння (n=30)
Першроділлі	24 (64,9)	28 (65,1)	20 (66,7)
Повторнороділлі	13 (35,1)	15 (34,9)	10 (33,3)

В першу чергу слід зазначити, що в усіх групах породіль в цій частині дослідження домінували першроділлі (таблиця 8.7). Відсутність розбіжностей в

цьому розподілі є важливою для вірогідного порівняння рис формування лактації, який є різними у жінок, що вперше чи повторно народили.

Таблиця 8.8

Характеристики встановлення лактації у матерів дітей-реципієнтів ДГМ

	Група I –II(n=37)	ГК (n=47)	Група порівняння (n=30)
Встановлення лактації, дні	3,3±0,8* ^β	2,6±0,4*	4,3±0,5
Досягнення повноцінного годування, дні	6, 6±1,4* ^β	5,3±0,8*	8,7±1,7
Лактостаз, %	13,5*	21,2	23,3
Зменшення лактації,%	16,2*	42,5*	33,3

Примітка *- відмінності вірогідні при порівнянні з ГК

β – відмінності вірогідні при порівнянні з III-IV групою.

Час встановлення лактації визначали як появу молока замість молозива та перехідного молока. У породіль з дуже ранніми ПП, зафіксовано більш пізнє становлення лактації, ніж в ГК - 3,3 днів проти 2,6 днів, але швидше, ніж у роділь, недоношені діти яких не отримували ДГМ -4,3 днів). Вгамування хвилювань щодо дефіциту харчування дитини, необхідності призначення суміші, що є мало прийнятною в нинішніх умовах широкої популяризації грудного вигодовування, дозволило об'єктивно скоротити час встановлення лактації.

З фізіологічної точки зору, процес становлення лактації містить 2 стадії. I стадія має назву ініціації секреції та відбувається вже протягом другої половини вагітності, чому сприяють високі концентрації прогестерону, джерелом якого є плацента. Свідченнями тому є вказівки вагітних на виділення молозива в останні місяці вагітності. II стадія носить назву активації секреції та розпочинається після

народження дитини та відділення посліду, провокується вона навпаки зниженням концентрації прогестерону та різким зростанням вмісту кортизолу, інсуліну та головним чином пролактину. Вже на 2-3 добу після пологів жінки відмічають розбухання молочної залози через скупчення у ній молока. У першороділь ця стадія реалізується пізніше, ніж у повторнороділь, так само повільніше у жінок, розроджених шляхом кесарського розтину, ніж у породіль після вагінальних пологів. Причиною затримки утворення молока може виступати порушення відділення посліду, адже його залишки в порожнині матки продовжують підтримувати секрецію прогестерону), цукровий діабет та значний стрес в пологах, тобто фактори, що часто супроводжують дуже ранні ПП.

Крім власне становлення секреції грудного молока для повноцінної лактації має значення налагодження його відтоку з молочної залози. Стимуляція соска та активне смоктання самої дитини в надпотужними чинниками цього процесу. Активне смоктання малюка є неможливим при його недоношеності. Саме тому у матерів недоношених новонароджених становлення лактації відбувається пізніше, ніж у тих, що народили своєчасно. Відтак, передчасне розродження з перебуванням дитини у відділенні реанімації та інтенсивної терапії перешкоджає нормальному становленню лактації. Саме тому пацієнтки I групи пізніше відмічають появу молока, ніж пацієнтки II групи. Але попри це, молоко замінює у них молозиво раніше, ніж у породіль контрольної групи. Ще швидше появу молока спостерігали у матерів реципієнтів ДГМ, що народили своєчасно. Можна зробити висновок, що споживання дитиною ДГМ сприяє більш швидкій появі молока у матері.

Жінки, що народили екстремально передчасно, повільніше, ніж роділлі після своєчасних пологів, мали довший час до досягнення лактацією об'єму, необхідного для повного вигодовування немовля. Але призначення ДГМ новонародженому дозволило скоротити цей час від 8,7 днів до 6,6 днів. Такій закономірності можна надати кілька пояснень. Наприклад, усвідомлення значення грудного молока для попередження ускладнень недоношеності, особливо екстремальної недоношеності. Крім того, важливе значення має психологічна підтримка, що її надають матерям

недоношених новонароджених, зокрема, обговорення принципів налагодження лактації.

Також варто підкреслити, що матері екстремально недоношених реципієнтів ДГМ значно рідше мали лактостаз, ніж пацієнтки групи порівняння. Загалом, людина виключенням з інших видів ссавців, маючи труднощі та невдачі в грудному вигодовуванні. Саме лактостаз є провідною причиною недостатнього харчування, у доношених новонароджених в тому числі. Порушення відтоку молока, об'єм якого є достатнім, відмічає кожна третя жінка, яка годує грудьми. В контрольній групі 21,2% жінок мали прояви лактостазу. В групі жінок, що народили екстремально передчасно, діти яких не отримували ДГМ, частота лактостазу склала 23,3%, а в групі матерів реципієнтів досягнуто зменшення показника до є в групах матерів реципієнтів ДГМ відмічено істотне зниження цього показника - до 13,5%. Таку відмінність можна пояснити тим, що діти, що споживали ДГМ при початку ентерального харчування, в подальшому швидше пристосовуються до смоктання грудного молока.

Невідповідність лактації потребам новонародженого спостерігають у деяких жінок на 4-му тижні життя. Причиною цього є стрімке збільшення маси дитини тазом з її потребами у грудному молоці, збільшення інтервалів між нічними годуваннями, накопичення в залозі інгібітора секреції молока. Надостатній об'єм лактації виявляють у кожній третій жінки, що годує грудьми, через на 4-5 тижнів після пологів, рідше - на 3-ьому та 6-ому місяці лактації. Частота зменшення інтенсивності лактації в групі контролю склала 42,5%, в групі порівняння - 33,3%, а в групі матерів реципієнтів ДГМ – лише 16,2%.

Таким чином, впровадження широкого застосування ДГМ для максимально раннього початку грудного вигодовування дозволило зменшити частоту та тяжкість НЕК, у тому числі – перфоративних форм НЕК, тривалості інвазивної та неінвазивної вентиляції та частоти БЛД. У матерів екстремально недоношених реципієнтів ДГМ відмічено більш швидке становлення лактації та досягнення нею достатнього рівня, а також зменшення частоти лактостазу та лактаційних кризів.

Матеріали даного розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Загородня О.С., Біла В.В., Черняк І.М., Лазо І.І. Банк грудного молока в Україні – реалії та перспективи. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021. №3(48):16-20. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234220> (Авторкою виконано огляд літератури та аналіз отриманих результатів). - 9
2. Біла В.В., Загородня О.С., Баришнікова В.В. Банк грудного молока Перинатального центру м.Києва: досвід роботи в 2022 році. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №2: 10-13 <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278153> (Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).

РОЗДІЛ 9

ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ В ПЕРИВІАБЕЛЬНОМУ ТЕРМІНІ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК ПІСЛЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

9.1 Перивіабельний період в Перинатальному центрі м.Києва

Період пограничної життєздатності визначається як гестаційний термін, при народженні з яким виживання новонародженого є можливим, але малоімовірним, тому виникає питання в доцільності реанімаційних заходів. Новонароджені, що народились в цьому терміні, мають високу ймовірність вірогідність смертності або виживання з хронічними захворюваннями, необоротну інвалідність, яка потребує постійної медичної допомоги. Ведення таких дітей є складною задачею, прийняття рішень повинно базуватись як на клінічних даних, так і на етичних міркуваннях. Діти, народжені в дуже ранніх передчасних пологах (22 -26 гестаційних тижнів), мають порушення розвитку нервової системи, затримку когнітивного розвитку, дитячий церебральний параліч (ДЦП) від помірного до важкого ступеню, двосторонній дефіцит або відсутність слуху, порушення зору, психологічні проблеми. Ускладнення екстремальної недоношеності є найбільш поширеною причиною смертності новонароджених та другою за поширеністю причиною смертності дітей до 5 років.

Віабельний термін- це гестаційний термін, при народженні в якому за умови надання повного обсягу реанімаційних заходів виживає більше 50% новонароджених. На цей термін впливає як власне гестаційна зрілість, так і можливості та досвід закладу у виходженні екстремально недоношених новонароджених. Рішення про тактику ведення пологів в такому періоді передбачає визначення доцільності реанімаційних заходів новонародженого (інтубація, вентиляційна підтримка, штучний масаж серця, введення адреналіну) в умовах пологової зали. Доцільність залежить від етичної припустимості та потенційної ефективності заходів. Рішення про реанімацію чи відмову від реанімації новонародженого приймають батьки, попередньо отримавши повну інформацію про наслідки екстремальної недоношеності. При цьому слід врахувати права та обов'язки ключових сторін: а саме

немовляти, батьків та лікарів. Немовля має право на лікування, коли це можливо, яке має шанс врятувати її життя. Немовля також має право на милосердя, тобто право не піддаватися болісним процедурам, які навряд чи принесуть їй користь. Друга сторона – батьки чи опікуни. Вони мають право на інформацію, необхідну для прийняття обґрунтованих рішень від імені своєї дитини. Третя сторона – безпосередньо медичні працівники, що надають допомогу новонародженому. Для прийняття рішень щодо реанімації новонародженого від пологів у перивіабельні терміни впроваджено створення відповідних клінічних груп. Клінічна група може визнати, що вподобання батьків/опікунів суперечать інтересам дитини, та, використовуючи відповідні процедури, спростувати ці рішення. Саме ця команда має надати інформацію батькам/опікунам про захворюваність та смертність дітей на основі наявних даних для конкретного медичного закладу, допомогти прийняти їм складне рішення, щодо реанімації та паліативної допомоги новонародженому цієї гестаційної категорії. Звичайно, необхідно розуміти цінності та бажання батьків щодо обсягу догляду перед та після пологів. Після розробки плану дій, клінічна група має його дотримуватись, проте поява нових об'єктивних даних в процесі пологів може його змінити.

Перинатальний центр м.Києва є провідним закладом України з надання допомоги новонародженим з низькою та екстремально низькою вагою. Згідно з українським законодавством є неприйнятним розпочинати реанімацію передчасно новонародженого, якщо термін вагітності є меншим 23 тижнів, маса тіла новонародженого - меншою 400 грамів, у разі хромосомних та генетичних аномалій плода. Реанімація завжди показана при високому шансі виживання з прийнятною захворюваністю новонароджених. При непевному прогнозі необхідно підтримувати бажання батьків дитини.

Як видно з таблиці 9.1, на початку роботи Перинатального центру, термін віабельності перебував вище межі 26 тижнів, 2013 року змістився на межу 26 тижнів, а 2014 на 25 тижнів, залишаючись на ньому і нині. Цей термін є меншим, ніж в Україні в цілому, тобто переведення вагітної з невідворотними дуже ранніми передчасними пологами до третинного центру оптимізує результати для дитини. Така рекомендація наразі є пріоритетною в світі.

**Показники ранньої неонатальної смертності залежно від гестаційного терміну в
Перинатальному центрі м.Києва, %**

Рік	22 тижня	23 тижнів	24 тижнів	25 тижнів	26 тижнів
2012	90	74	59	51	52
2013	81	73	56	51	49
2014	86	75	55	48	48
2015	86	75	57	48	37
2016	85	76	58	49	36
2017	84	77	56	40	35
2018	86	72	55	41	34
2019	84	70	54	39	34
2020	83	71	53	39	27
2021	82	71	52	39	29

Найменшим в світі віабельний термін мають США – 24 тижні, а деякі спеціалізовані клінічні установи надають термін 23 тижні. В Португалії цей термін засвідчено на рівні 25-26 тижнів, в країнах Індії та Азії – 26-27 тижнів, в Африці – 28 тижнів.

Серед чинників, що мають найбільший вплив на виживання та відтак є провідними прогностичними інструментами прогнозу провідними є такі:

Вибір кесарського розтину є дискутабельним методом покращення перинатальних результатів та збільшення шансів дитини на виживання. Припущення, що абдомінальне розродження може бути більш щадним для екстремально недоношеного новонародженого, широко обговорюване на початку ХХІ сторіччя, не знайшла свого підтвердження – жодного впливу на показник виживання екстремально недоношених в умовах Перинатального центру не виявлено. Одним з провідних показань до абдомінального розродження є дистрес плода, оптимальним

способом діагностики якого є безперервний кардіомоніторинг плода. Вегетативна незрілість в терміні вагітності менше 26 тижнів ускладнює інтерпретацію безперервного електронного моніторингу серцевого ритму плода і немає доказів того, що це покращує результати порівняно з періодичною аускультацією. Починаючи з 26+0 тижнів вагітності, коли планується активне ведення, жінкам із передчасними пологами слід рекомендувати безперервний кардіомоніторинг.

Відкладене перетискання пуповини є важливим фактором покращення перинатальних наслідків. Проте з огляду на дотримання етичного принципу автономії, роділля має право відмовитись від цього втручання, незважаючи навіть на сприятливий прогноз новонародженого.

Якщо немовлята народжуються в набагато гіршому стані, ніж очікувалося, може бути доцільно переглянути планове надання активного лікування та перейти до паліативної допомоги. Для немовляти, якому не проводять реанімаційні заходи, або припиняють підтримуюче життя лікування передбачені заходи паліативного лікування. Метою паліативного лікування є підтримка батьків та їхньої дитини та уникнення втручань, які можуть спричинити дискомфорт, біль або розлучення дитини від батьків. Ця допомога повинна надаватися в найбільш відповідному місці для сім'ї (яке не обов'язково є відділенням для новонароджених) . Рекомендовано припинити всі інвазійні втручання, за виключенням розчину глюкози, якщо ентеральне харчування не можливе, забезпечити тепловий захист, загальний догляд, прохідність дихальних шляхів, призначити вільний потік кисню, відображати стан дитини в медичній документації.

Гестаційний вік – рівень виживання недоношених неуклінно зростає зі збільшенням гестаційного віку. Саме тому такого важливого значення має визначення гестаційного віку на основі першого ультразвукового скринінгу. Згідно рекомендації NICE слід запропонувати УЗД між 10+0 і 13+6 тижнів вагітності. Ця оцінка співпадає з точністю до 5 днів у 95% випадків. Якщо УЗД буде зроблено після 14 тижнів - передбачувана невизначеність цього прогнозу вагітності становить 6-7 днів, зростаючи до 12-14 днів на 26 тижні вагітності.

Вага при народженні – кожні 100 грамів при народженні знижують ризик смерті або тяжких уражень нервової системи. За даними Перинатального центру, в категорії немовлят вагою 250 – 499 грамів показник летальності протягом 180 діб складає 62%, 500 – 749 грамів – 26%, а 750 – 999 грамів – 8,9%, 1000 – 1249 – 3,4%, 1250 – 1499 грамів – 2,1%.

Підхід до початкової терапії – рутинне активне первинне лікування може забезпечити кращі результати, ніж спроби вибрати певних немовлят для активної реанімації. Іншими словами, що частіше лікарі відділення інтенсивної терапії здійснюють реанімаційні заходи, то більшу ефективність вони мають.

Порушення розвитку нервової системи, є основним довгостроковим ускладненням. Поширеність церебрального параліча середнього та тяжкого ступенів при народженні в 22 тижні - 23%, в 23 тижні – 18%, в 24 тижні – 11%, та 6% в 25 тижнів. Тяжкі когнітивні порушення складають в 22 тижні – 26%, в 23 тижні – 23%, в 24 тижні – 21%, 25 тижнів – 12%; тяжкі рухові порушення – в 22 тижні – 23%, в 23 тижні – 28%, в 24 тижні – 22%, 25 тижнів – 12%.

Наявність у Перинатальному центрі відділення катамнестичного спостереження дозволило вивчити частоту тяжких уражень серед тих екстремально недоношених, що вижили, при їх обстеженні через 2 роки. Серед народжених в 22 – 23 тижні 100% 2-річних дітей мали моторні та сенсорні розлади, в 24 тижні – 80%, 25 тижнів – 64%, 26 тижнів – 50%.

Діти народжені в терміні до 26,6 тижнів, мають складнощі у будованні соціальних відносин – зокрема романтичних стосунків, статевих контактів, їм складно знаходити друзів. Фактори, які також мають вплив на виживаність – багатоплідна вагітність підвищує ризики, затримка росту плода, вроджені вади плода, передчасний розрив плодових оболонок та хоріонамніоніт.

Таким чином, наданням допомоги вагітним з невідворотними або високого ризику вкрай передчасними пологами, вимагає спеціального комплексного підходу. Кожна установа, що допомагає пацієнткам з високим ризиком, повинна мати інституційну політику, яка б керувала веденням вкрай передчасних пологів. Це гарантує справедливе ставлення до всіх перивіабельних новонароджених, тобто

доступні однакові варіанти лікування для новонароджених із подібним прогнозом). Перинатальний центр дотримується цієї політики, тому тут було створено структуру, що забезпечує рівне ставлення до немовлят з подібними прогнозами, тобто дотримання принципу справедливості. В рамках впровадженої політики «Перинатального менеджменту екстремально передчасно народжених недоношених» сформовано маршрут пацієнта перивіабельних пологів. Покроково надано інформацію щодо ведення пологів в гестаційному терміні до 27 тижнів, прогнозу для життя та здоров'я новонародженого, етичних аспектів реанімаційних заходів при несприятливому прогнозі. Підхід для реалізації такої політики є мультидисциплінарним - зібрання клінічної групи для надання інформації, включаючи неонатолога, лікаря з фетальної медицини, представника комітету з етики Перинатального центру. Ці лікарі є постійними учасниками Групи, моніторять інформацію та аналізують доступні місцеві і опубліковані дані, соціальні і професійні рекомендації, етичні питання. Лікар фетальної медицини – це акушер-гінеколог, які отримав додаткову спеціалізацію з фетальної медицини та веде вагітність високого ризику. Мультидисциплінарна команда в Перинатальному центрі м Києва складається з заступника директора з медичної частини, заступника директора з неонатології та педіатрії, неонатального психолога, завідувача відділення, де лікується пацієнтка, представника лікарняного комітету з етики, завідувача відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених.

В Перинатальному центрі м. Києва створили пам'ятку для батьків, де інформацію надано в друкованому вигляді. Під час консультації батьки знаходяться під великим стресом та не завжди усвідомлюють надану їм інформацію. Для більш наочної демонстрації в пам'ятці графічно зображено частоту виживання та різних ускладнень недоношених новонароджених.

Протягом 2022-2023 року проаналізовано частоту прийняття рішення сім'ями вагітних з невідворотними пологами в перивіабельні терміни – від 22 тижнів до 25 тижнів 6 днів. Протягом 2022 року таких роділь було 22, протягом 2023 – 24. Таблиця 9.2 містить розподіл вагітних за механізмом розродження.

Більше половини всіх випадків пологів в перивіабельні терміни є спричиненими ПРПО, третина – спонтанною пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран. Випадки необхідності ургентного розродження через катастрофічне погіршення стану вагітної, зокрема, через тяжку прееклампсію, були поодинокими.

Таблиця 9.2

Розподіл вагітних з невідворотними пологами в перивіабельні терміни за механізмом розродження

Механізм передчасного розродження	2022 р (n=24)	2023 р (n=22)
ПРПО	15 (62,5%)	12 (54,5%)
Спонтанна пологова діяльність на тлі інтактних плодових оболонок	8 (33,3%)	8 (36,4%)
Тяжка прееклампсія, що вимагає розродження	1 (4,2%)	2 (9,1%)

ПРПО при екстремально недоношеній вагітності, як було показано в попередніх розділах, супроводжується відсутністю системних проявів запальної реакції у матері, відтак відсутністю чітких критеріїв розродження. Втім, вибір дуже довгої очікувальної тактики призводить до прогресування синдрому фетальної запальної відповіді.

2022 року було впроваджено Політику менеджменту екстремально недоношених новонароджених, в рамках якої передбачено отримання інформованої згоди родини на проведення реанімаційних заходів або відмову від них. Протягом 2022-2023 розподіл отриманих згод та відмов від реанімаційних заходів залежно від механізму передчасного розродження виглядав наступним чином – таблиця 9.3.

З 46 вагітних, що мали пологи в терміни 22-25 тижнів протягом 2022-2023 років, яким було наведено в доступному вигляді інформацію про можливість відмови від проведення реанімаційних заходів, 29 (63,0%) вдалися до цієї відмови. Важливо відмітити, що серед вагітних з ПРПО в екстремально недоношені терміни, 65,5% обрали відмову від проведення реанімаційних заходів і лише 47% наполягали на них. Це можна пояснити тим, що тривалий час очікувальної тактики давав більше можливостей для спілкування з лікарями Етичної групи, з іншими вагітними

та відповідно вивченням їх досвіду виживання дітей, народжених до досягнення віабельного гестаційного віку.

Таблиця 9.3

**Згода та відмова вагітних на проведення реанімаційних заходів при
пологах в перівіабельні терміни**

Механізм передчасного розродження	Згода (разом 17)	Відмова (разом 29)
ПРПО	8 (47,0%)	19 (65,5%)
Спонтанна пологова діяльність на тлі інтактних плодових оболонок	6 (35,3%)	10 (34,5%)
Тяжка преєклампсія, що вимагає розродження	3 (17,6%)	-

Натомість серед роділь, яких було госпіталізовано в першому періоді передчасних пологів, згода на проведення повного обсягу реанімаційних заходів та відмова від них розподілилась рівномірно (35,3% та 34,5%). Такі пацієнтки не мали часу на обговорення перинатальних наслідків народжених до настання віабельного гестаційного віку.

Всі 3 вагітні, яких було прооперовано з причини тяжкої преєклампсії в терміні 22-25 тижнів, наполягали на проведенні реанімаційних заходів новонародженому. Це можна пояснити тяжкою супутньою екстрагенітальною патологією та пізнім репродуктивним віком цих вагітних.

Серед 17 новонароджених, матері яких наполягли на проведенні реанімаційних заходів, протягом перших 7 діб померли 12. 3 них померли протягом 28 днів, 2 було переведено на другий етап виходжування. У обох розвинулась БЛД, обох було прооперовано з приводу патології сітківки.

Для оцінки психологічного стану породіль після пологів в перівіабельні терміни застосовано Едінбурзьку шкалу, покликану виявити приховану депресію. Шкала є визнаною та стандартизованою на міжнародному рівні для скринінгу щодо виявлення депресії під час вагітності та в післяпологовому періоді. Шкала містить питання щодо психологічного стану пацієнтки протягом останніх 7 днів, тому її пропонували

породіллям через 2 тижні після розродження. Сумарна оцінка в 4 та менше балів свідчила про нормальний результат, 5- 9 балів – про сумнівний щодо депресії, більше 10 балів – про різний ступінь депресії.

Вплив рішення про проведення реанімації недоношеного, народженого до досягнення віабельного гестаційного терміну, на результати скринінгу на післяпологову депресію наведено в таблиці 9.4.

Таблиця 9.4

Вплив відмови від проведення реанімаційних заходів екстремально недоношеному новонародженому на розвиток післяпологової депресії

Сумарна оцінка за Едінбурзькою шкалою	Згода (разом 17)	Відмова (разом 29)
Менше 4 балів	2 (11,8%)	12 (41,4%)
5-9 балів	8 (47,1%)	13 (44,8%)
10 та більше балів	7 (41,2%)	4 (13,8%)

Примітка - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні між групами

Розподіл жінок, що формулювали згоду чи відмову щодо реанімаційних заходів новонародженому, був різним за оцінкою за Едінбурзькою шкалою. Так, серед жінок, що відмовились від реанімації екстремально недоношеного новонародженого, 41,4% породіль мали нормальну оцінку, жінки, що наполягли на повному обсязі реанімаційних заходів, мали таку оцінку лише в 11,8%. Сумнівну оцінку в 5-9 балів породіллі мали однаково часто незалежно від вибору реанімаційних заходів, 44,8% та 47,1%. Проте лише 13,8% породіль, що віддали перевагу паліативним заходам, через 2 тижні після пологів, попри репродуктивну втрату, мали високу оцінку Едінбурзької шкали. Серед породіль, які наполягли на реанімаційних заходах, 41,2% мали через 2 тижні показник високого ризику депресії.

Таким чином, відмова від реанімаційних заходів новонародженому з терміном до настання віабельності, не впливає на показник ранньої неонатальної та неонатальної смертності, але дозволяє покращити післяпологову реабілітацію породіль.

9.2. Реабілітація жінок після репродуктивних втрат в Перинатальному центрі м.Києва

В повсякденній діяльності акушера-гінеколога є проблема, що виступає складним мереживом медичних, психологічних та соціальних наслідків - проблема втрати вагітності. Частка вагітностей, які перервались до настання терміну фізіологічних пологів, коливається в межах 10-35% від загальної кількості вагітностей, зрозуміло, що точний облік не є можливим через велику кількість переривань на додіагностичному етапі. До цього слід додати випадки мертвонародження, частота яких коливається від 1 на 200 до 1 на 260 пологів, що чітко корелює з соціально-економічним розвитком держави. Повторне переривання другої та більше вагітності носить назву звичного невиношування, його реєструють у 5% родин, що планують вагітність. Якщо на рубежі ХХ сторіччя в медичній літературі ще було чітко окреслено нозології раннього, пізнього викидню, передчасних пологів та мертвонародження, то сучасні погляди схильні об'єднувати її у синдром втрати плода. Таке об'єднання не має сумнівів з точки зору психологів – адже неважливо, на якому тижні вагітності відбулось її переривання, втрата та горювання матір'ю та її близькими відбувається за типовими законами. І якщо у випадку репродуктивної втрати на пізньому терміні вагітності або після пологів необхідність психологічної реабілітації не викликає сумнівів, то це питання після переривання вагітності на ранньому терміні в більшості випадків не обговорюється. Можливість амбулаторного переривання вагітності, що не розвивається, максимально вкорочений період перебування в стаціонарі після інструментальної ревізії стінок порожнини матки, безперечно, є прогресивними тенденціями сучасності. Проте саме в цих умовах виникає ситуація, коли після отримання невідкладної медичної допомоги, виключення загрозливих для життя та здоров'я станів, жінка опиняється поза увагою медичного персоналу. Варіанти розвитку подій передбачають спектр від повного заперечення проблеми до глибокого занурення в її вивчення в доступних джерелах – різноманітних форумах та чатах, в деяких з яких різноманітні методи лікування можуть нести фізичну загрозу життю.

Для подолання описаної проблеми в Перинатальному центрі м.Києва 2016 року було створено проект «Нехай вагітність стане материнством», покликаний поєднати зусилля фізичної та психологічної реабілітації жінок після репродуктивних втрат. Формат проекту передбачає зустрічі пацієнок та їх партнерів невеликими групами (3-4 пари), які модеруються лікарем акушером-гінекологом та психологом. Зустріч не супроводжується реєстрацією учасників з фіксацією їх особистих даних, що надає їй більшої конфіденційності. Після знайомства пацієнткам та їх партнерам пропонують описати історію репродуктивної втрати, що окреслює коло обговорюваних на зустрічі проблем, а саме найбільш поширених причин саме тих форм репродуктивних втрат, які трапились у учасників. Вже на цьому етапі звертає на себе увагу особливість поведінки чоловіків- партнерів – вони надзвичайно глибоко вивчають проблему, мають вже достатньо багато інформації щодо неї, отриманої з інтернет- джерел або від колег та знайомих. Така зацікавленість власне пари у подоланні проблеми є дуже вагомим аргументом необхідності проведення консультацій сімейного типу.

Отримавши інформацію про історію репродуктивних втрат присутніх пар, модератори зустрічі визначають план обговорення, що охоплює можливі причини невиношування або мертвонародження.

З усіх учасниць проекту було відібрано 50 вагітних, що зазнали репродуктивної втрати через екстремальну недоношеність новонародженого протягом 2016-2020 років. При обстеженні з метою виявлення найбільш поширених репродуктивних втрат було виявлено таку картину (таблиця 9.5).

Таблиця 9.5

Виявлення найбільш відомих причин репродуктивних втрат у породіль після дуже ранніх ПП

Причина репродуктивної втрати	Частота виявлення
Недостатність лютеїнової фази	10 (20,0%)
Тромбофілія	24 (48,0%)
Імунологічні причини невиношування	13 (26,0%)
Інфекційні причини невиношування	5 (10,0%)

Досить часто вказані найбільш поширені причини невиношування відсутні при детальному обстеженні пари. Не варто в таких випадках нехтувати можливими імунологічними причинами переривання вагітності. Наразі існує кілька імунологічних гіпотез втрат вагітності на малих термінах. Одна з них ґрунтується на значенні блокуючи антитіл, що першими формують імунну відповідь при появі в організмі зародка з чужерідними (батьківськими) антигенами на поверхні. Маючи обмежену здатність зв'язувати комплемент, такі антитіла фіксуються на поверхні трофобласта, проте не викликають його пошкодження, а навпаки – захищають від презентації імунокомпетентним клітинам та, відповідно, від формування ними повноцінних антитіл. Недостатнє утворення блокуючи антитіл може бути пов'язаним з близькою спорідненістю батьків за HLA (імітація родинних шлюбів) або з значною імунізацією організму жінки численними чоловічими антигенами (велика кількість статевих партнерів).

Іншою концепцією імуного невиношування є можлива зміна балансу натуральних кіллерів. Розширення можливостей молекулярних досліджень дозволило виділяти з сироватки протеїни зі зміненою структурою, специфічні для різних захворювань. Так, для звичного невиношування було показано чутливими такі фактори, як мутований протромбін, інгібітор інтер- α -трипсину (беруть участь у процесах тромбоутворення), ангіотензиноген (вражає розвиток ембріону за рахунок порушення ангіогенезу), міоген-активована протеїн-кіназа 14 (посилює апоптоз клітин ембріона), ядерний автоантигенний спермальний протеїн (порушує процес імплантації) тощо. Вивчення подібних чинників наразі має науково-експериментальне значення, проте цілком можливо, що через декілька десятиліть один або кілька з них стануть скринінговими для визначення причини невиношування.

Втрата дитини - важка травматична подія у житті родини. Переживання горя втрати супроводжується низкою нестерпних емоцій, а коли це перинатальна втрата, ще й фізіологічно обумовленими факторами гормональних порушень та стану здоров'я в цілому. Роль психолога у переживанні горя втрати вбачається нами у

супроводі процесу горювання, виявленню індивідуального стилю горювання та психоедукації.

Завдяки комплексному обстеженню, виявленню можливої причини репродуктивної втрати, її фармакологічної корекції, психологічній адаптації у всіх 50 пар учасниць проекту настала вагітність. Патогенетично обгрунтована індивідуальна тактика ведення дозволила виносити вагітність до терміну фізіологічних пологів 43 вагітним, 13 з них було накладено профілактичний циркулярний шов на шийку матки. У 7 вагітних пологи відбулись передчасно, в термінах від 29 до 36 тижнів, всіх новонароджених було виписано. Всі пологи відбулись в Перинатальному центрі, шлях розродження було обрано за акушерськими показаннями, випадків мертвонародження та перинатальної летальності не було. Іншими словами – всі вагітності стали материнством.

Результати цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Загородня О. С., Біла В. В., Яроцька Ю. О., Ключанова О. І., Акімова О. В. Перинатальний центр м.Києва: Нехай вагітність стане материнством. Здоров'я жінки. 2020. №5-6 (151-152):48-53. doi 10.15574/HW.2020.151-152.48
2. Біла В.В. Яроцька Ю.О. Пологи в пограничній термін життєдіяльності: досвід Перинатального центру м.Києва. Український журнал Здоров'я жінки. 2023. №3 (166): 33-38. doi 10.15574/HW.2023.166.33

РОЗДІЛ 10

ДИНАМІКА НЕОНАТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ М.КИЄВА ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

Особливістю перинатальної допомоги є взаємодія акушерів-гінекологів та неонатологів для її реалізації. Перинатальний період – період життя, що складається з частини антенатального періоду, інтранатального та раннього неонатального періоду. У разі ПП дія на плід в утробі та під час пологів в сукупності з першою неонатальною допомогою дозволяє покращити прогноз для недоношеного новонародженого.

Найбільш вразливим є період пологів, коли чутливі до коливань оксигенації тканини недоношеного плода зазнають змін кровопостачання. Час після народження та перетину пуповини та до налагодження адекватного постачання кисню є критичним.

Перинатальний центр м.Києва було створено 2012 року на базі Київського міського пологового будинку №7. Того часу пологовий будинок був провідним закладом з надання допомоги при ПП. Основними заходами перинатальної допомоги на той момент були очікувальна тактика ведення вагітних з ПРПО при недоношеній вагітності, СП та реанімаційна допомога недоношеному в пологовій залі.

Порозуміння та співпраця акушерів-гінекологів на межі народження недоношеної дитини, яку було налагоджено за час діяльності Перинатального центру, дозволили розширити цей арсенал щонайменше двома заходами, які набули рутинного використання.

Зокрема, 2014 року було впроваджено методику ІМТ – технологію нейропротекції недоношеного плода. Інфузію сульфату магнію розпочинають в активній фазі першого періоду передчасних пологів в гестаційні терміни 24-34 тижнів, коли на тлі регулярної пологової діяльності розкриття шийки матки є 3 см та більше. Першу дозу сульфату магнію вводять протягом 1 години, 4 г в 50 мл фізіологічного розчину, потім інфузію проводять 4 г сульфату магнію в 400 мл фізіологічного розчину протягом 4 годин. У разі запланованого оперативного

розродження за 9 годин до початку операції розпочинають курс ІМТ, завершують за 4 години.

Ще одним вагомими нововведенням у перинатальній допомозі стали технології технології неінвазивної вентиляції недоношеного новонародженого, що дозволяє зменшити тривалість вентиляційної підтримки, а також пов'язаних з нею ускладнень. 2016 року в Центрі було запроваджено технологію стабілізації новонародженого на інтактній пуповині. Вона полягає у налагодженні надходження кисню через носові канюлі до припинення пульсації пуповини, тобто попередження критичного моменту гіпоксії недоношеного новонародженого між перетином пуповини до налагодження допоміжної вентиляції.

10 –річний досвід роботи Перинатального центру дозволяє зробити статистичні висновки про вплив вказаних двох технологій на основні неонатальні показники. Для цього було проведено оцінку неонатальних показників у трьох часових періодах: період (П) 1– 2012–2013 р.р, П2 – 2014–2015 р.р., П3 – 2016–2022 р.р.

Як видно з таблиці 10.1, відмінність для всіх показників у третьому періоді у порівнянні із П1 та П2 є значимою для всіх проаналізованих показників ($p < 0.05$).

Таким чином, впровадження нових технологій медичної допомоги в пологах та в ранньому неонатальному періоді статистично вірогідно продемонструвало зменшення частоту негативних наслідків як для життя, так і для здоров'я новонародженого. Зокрема, зафіксовано істотне зменшення показника ранньої неонатальної смертності – від 12,7% в П1 (2012-2013 рр) до 1,7% в П3 (2016-2022). Виявлено відмінність для всіх показників протягом П3 у порівнянні із П1 та П2 ($p < 0.05$) для всіх проаналізованих нозологій, а саме –ПВК від 12,0% до 2,0%, НЕК- від 9,3% до 2,0%. БЛД від 3,6%до 1,1%, ПВЛ – від 3,6% до 0,1%.

Ще одним досягненням 10-річного періоду діяльності є переважання неінвазивних методик вентиляції над інвазивною штучною вентиляцією легень. Така досягнута закономірність є важливою для кращого перебігу як перших тижнів життя малюка, так і для зменшення ризику віддалених поганих наслідків для його здоров'я.

**Динаміка неонатальних показників серед недоношених новонароджених
Перинатального центру в часових періодах**

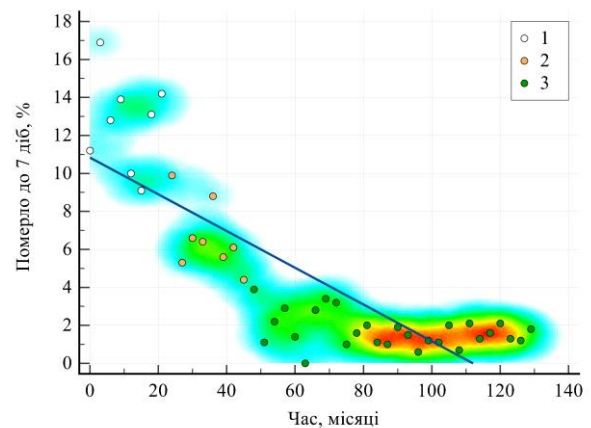
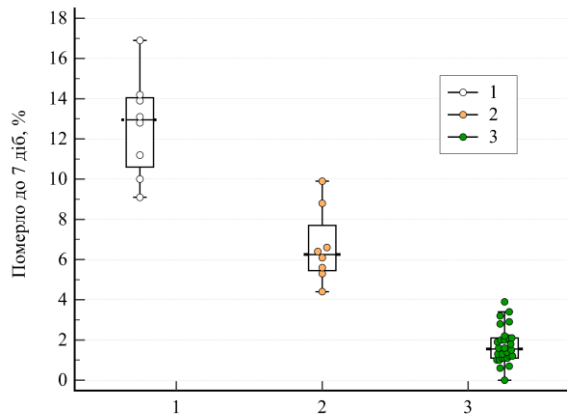
Показник	П1 (n=8)	П2 (n=8)	П3 (n=28)	Рівень значущості відмінності, p
Рання неонатальна смертність, ‰	12.7±2.5 ³	6.6±1.8 ³	1.7±0.9 ^{1,2}	<0.001
ПВК (%)	12±3.1 ³	5.6±1.5 ³	2.0±1.3 ^{1,2}	<0.001
НЕК(%)	9.3±1.7 ³	5.9±1.8 ³	2.0±0.9 ^{1,2}	<0.001
БЛД(%)	3.6±0.4 ³	4±0.9 ³	1.1±0.7 ^{1,2}	<0.001
ПВЛ(%)	3.6±1.3 ³	1.0±1.0 ³	0.1±0.2 ^{1,2}	<0.001
Інвазивна вентиляція,(%)	17.3±8.1 ³	13.8±2.8 ³	6.5±2 ^{1,2}	<0.001
Неінвазивна вентиляція,(%)	3.8±1.1 ³	7.7±2 ³	14.9±3.6 ^{1,2}	<0.001

Примітки: для кількісних показників представлено середнє значення (M) та стандартне відхилення (\pm SD). Для порівняння використано критерій критерій Крускала-Уолліса. Апостеріорні порівняння проведені за критерієм Данна:

¹ – відмінність від періоду П1 статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від періоду П2 статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від періоду П3 статистично значуща, $p < 0.05$.



А

В

Рис.10.1 Графік динаміки значення показника смертності недоношених новонароджених до 7 днів для трьох досліджених часових періодів: А - вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення показника, В- лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Для кожного з проаналізованих показників було застосовано модель логістичної регресії, що обчислювала динаміку змін показників в межах означених періодів, так і динаміку показника з часом.

Першим для такого аналізу було взято показник смертності до 7 днів життя, результати наведено на рис.10.1.

Аналіз свідчить про зміну показника не лише в рамках періоду, але і з плином часу. Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено, використовуючи модель лінійної регресії. Для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від періоду, часу та кварталу спостереження:

$$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}.$$

Модель було побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною ($R^2_{\text{adj}} = 0.89$) ($p < 0.001$), такий показник свідчить про добру узгодженість моделі. Аналізуючи динаміку показників можна зробити висновки:

1) відсутня залежність показника ранньої неонатальної смертності серед недоношених від кварталу спостереження ($p=0.533$),

2) відсутній зв'язок показника смертності недоношених новонароджених до 7 діб життя з часом спостереження ($p=0.245$),

3) вірогідним є виявлене зниження показника ранньої неонатальної смертності недоношених новонароджених з періодом спостереження ($p<0.001$), в середньому на $4.86\pm 0.53\%$ на кожний період (з урахуванням впливу кварталу та часу).

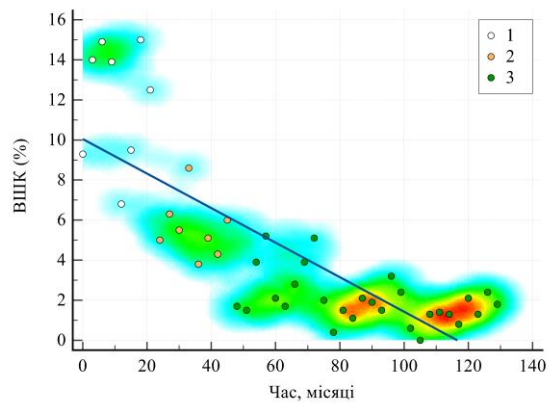
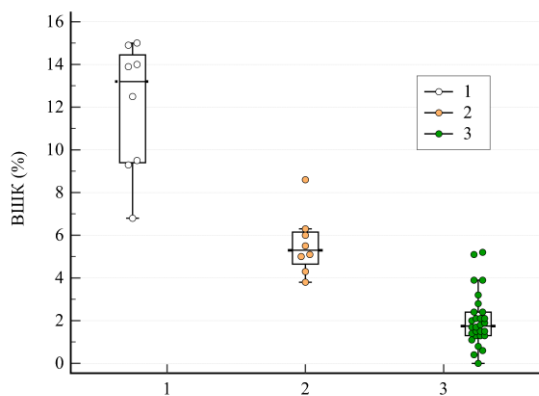
Протягом 10 років існування Перинатального центру спостерігаємо зниження показника смертності недоношених новонароджених, яке, як засвідчив наведений аналіз логістичної регресії, не має характеру випадкового чи сезонного, а є результатом впроваджених технологій. Показник П2 істотно відрізняється від П1, так само – П3 від П2, тобто на позитивну динаміку зменшення смертності до 7 днів недоношених новонароджених мало вплив як впровадження ІМТ, так і стабілізації новонародженого на інтактній пуповині.

ПВК є одним з найбільш поширених ускладнень недоношеності, екстремальної недоношеності зокрема. Причинами крововиливів є надзвичайна ламкість судин гермінативного матриксу, що спостерігається лише до 32 тижнів вагітності. Коливання тиску та швидкості кровоплину під час пологів, накопичення продуктів неповного окислення призводять до крововиливів.

Теоретичний механізм дії інфузії сульфату магнію в пологах полягає саме у протидії іонам кальцію та попередження коливання тонуусу судин гермінативного матриксу зокрема. Тому з точки зору ефективності ІМТ було оцінено динаміку ПВК до введення її в застосування та після.

Динаміка частоти ПВК досить чітко демонструє критичне зниження на межі 2013-2014 рік з подальшою стійкою тенденцією до зниження (це показано і на рис 10.2). Попри те, що основним покликанням ІМТ є попередження віддалених наслідків недоношеності для нервової системи, дані дослідження демонструють вплив терапії і на більш ранні ураження, ПВК зокрема.

Що стосується третього періоду часу, то з 2016 по 2022 рік також відмічено зниження частоти ПВК, тобто для цього ускладнення має значення і стабілізація оксигенації новонародженого до перетину пуповини, тобто попередження постнатальної гіпроксії.



A

B

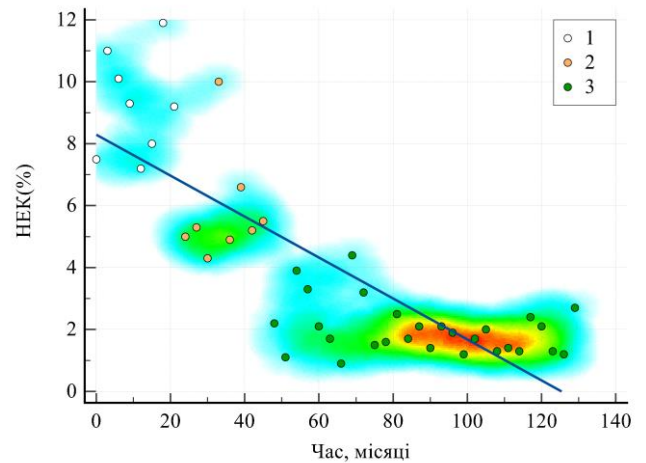
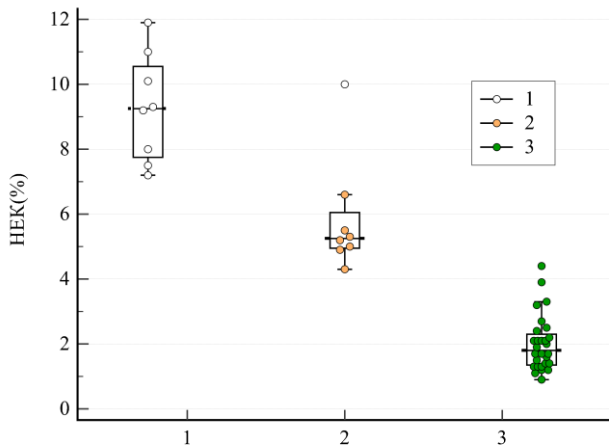
Рис.10.2 Графік значення частоти ПВК у недоношених для трьох часових періодів: А- вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В-лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Аналіз свідчить про зміну показника не лише в рамках періоду, але і з плином часу. Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено, використовуючи модель лінійної регресії. Для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від періоду, часу та кварталу спостереження:

$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}$.

Модель є побудованою на трьох ознаках та є адекватною ($R^2_{\text{adj}} = 0.83$) ($p < 0.001$), що свідчить про добру узгодженість моделі. Аналізуючи динаміку показників можна зробити висновки:

- 1) Частота ПВК зростає в межах року спостереження відповідно до кварталів, в середньому на $0.49 \pm 0.24\%$ на квартал.
- 2) Відсутній зв'язок між частотою ПВК та часом спостереження ($p = 0.213$),
- 3) Виявлено зв'язок частоти ПВК від періоду спостереження ($p < 0.001$), в середньому на $4.11 \pm 0.63\%$ на кожний період (вплив часу коливань часу та кварталу враховано).



А

В

Рис.10.3 Графік значення частоти НЕК у недоношених для трьох часових періодів: А- вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В- лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Некротичний ентероколіт є ускладненням недоношеності, що є асоційованим з нестійкою оксигенацією крові незрілої дитини. Втім, як це демонструють рис 10.4 протягом П2, тобто під впливом ІМТ показник частоти НЕК продемонстрував зниження протягом 2014-2016 року. Таким чином, інфузія сульфату магнію в пологах має значення не лише для нейропротекції, але і для попередження інших наслідків коливань оксигенації.

Втім стабілізація оксигенації новонародженого до перетину пуповини чинить протективний вплив на епітелій кишківника, що підтверджується зниженням частоти НЕК і в другому часовому періоді.

Для характеристики статистичної модлі слід зазначити, що виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено з використанням моделі лінійної регресії, для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від Π (1,2,3), часу та кварталу спостереження:

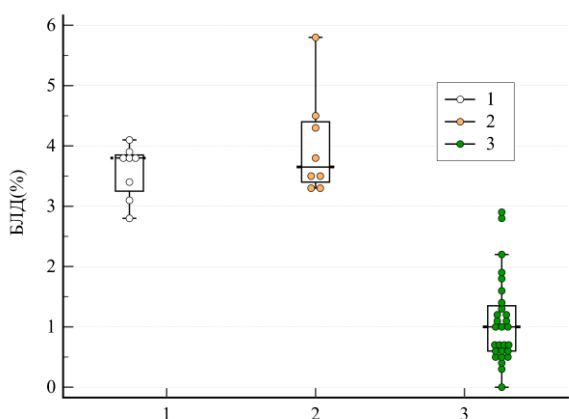
$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}$.

Модель було побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною ($R^2_{\text{adj}} = 0.87$ ($p < 0.001$)), що є свідченням доброї узгодженості моделі. Аналізуючи динаміку показників можна зробити висновки:

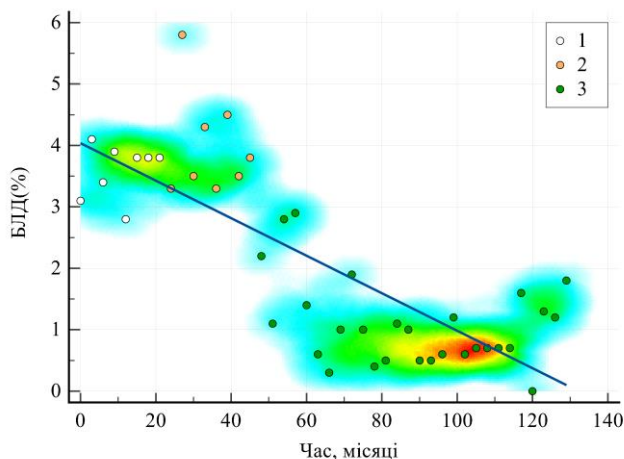
- 1) Продемонстровано зростання частоти НЕК протягом деяких кварталів спостереження ($p=0.005$), в середньому на $0.45\pm 0.15\%$ на квартал,
- 2) Відсутній зв'язок частоти НЕК та часу спостереження ($p=0.107$),
- 3) Зареєстровано зниження частоти НЕК в періодом спостереження ($p<0.001$), в середньому на $3.10\pm 0.40\%$ на кожний період (вплив часу та кварталу враховано)

Таким чином, частоті НЕК властиве сильне коливання в кварталах протягом спостереження, натомість в загальній динаміці діяльності Перинатального центру відмічено чітке зниження частоти цієї патології. Порівнюючи 3 часових періоди окреслено зменшення частоти НЕК як в другому періоді стосовно першого, так і в третьому стосовно другого, тобто на цей показник впливає як магnezіальна терапія, так особливості неонатальної реанімації.

БЛД – тяжке віддалене ускладнення недоношеності, в основі якого лежить порушення співвідношення альвеолярної та сполучної тканини внаслідок незрілості та тривалої інвазивної вентиляції. Діагноз БЛД можна констатувати лише через 28 днів життя, коли дитина зберігає залежність від подачі кисню.



А



В

Рис.10.4 Графік значення частоти БЛД у недоношених новонароджених для трьох часових періодів: А- вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В - лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено з використанням моделі лінійної регресії, для цього було побудовано трифакторну

модель лінійної регресії залежності показника Y від Π , часу та кварталу спостереження:

$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}$.

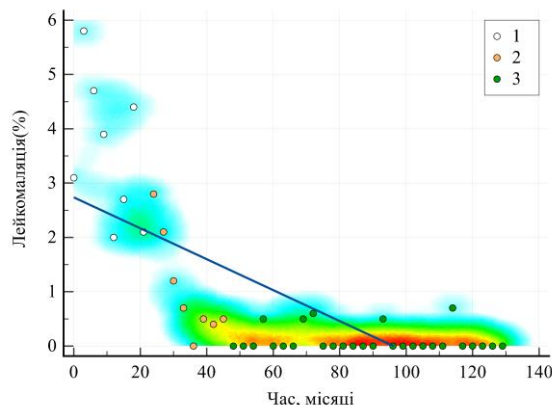
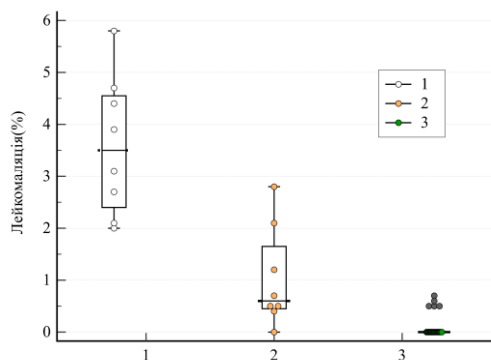
Модель є побудованою на трьох ознаках, є адекватною адекватна $R^2_{\text{adj}} = 0.66$ ($p < 0.001$) що свідчить про узгодженість моделі. Аналізуючи динаміку показника можна зробити висновки:

- 1) Відсутній зв'язок між частотою БЛД та зміною кварталу спостереження ($p = 0.265$).
- 2) Зареєстровано зниження частоти БЛД в часі спостереження ($p = 0.007$), в середньому на $0.018 \pm 0.006\%$ на місяць.
- 3) Зареєстровано зниження частоти БЛД з періодами спостереження ($p = 0.026$), в середньому на $0.72 \pm 0.32\%$ на кожний період (вплив часу та кварталу враховано).

Протягом 2014-2016 років частота БЛД не зазнала вагомого зниження порівняно з першим проміжком, хоча і окреслено більшу варіабельність цього показника по кварталах. Таким чином, магnezіальна терапія не чинить впливу на частоту цього ускладнення. Натомість впровадження можливості адекватної оксигенації недоношеного новонародженого до перетину пуповини дало можливість значно зменшити ризик БЛД.

ПВЛ є наслідком гіпоксичного ураження зони головного мозку в області, що анатомічно являє собою розподіл різних басейнів кровообігу (в потиличній області).

ІМТ за рахунок попередження каскадоподібного ураження тканини головного мозку дозволяє попередити ПВЛ, що й продемонстровано динамікою показника протягом 2012- 2013 та 2014-2015 роки. Втім попередження постнатальної гіпоксії тканин, головного мозку зокрема, шляхом стабілізації новонародженого до перетину пуповини, також істотно зменшило частоту ПВ (в проміжку 2017-2022 рр при порівнянні з попередніми періодами).



А

В

Рис.10.5 Графік значення частоти ПВЛ у недоношених новонароджених для трьох часових періодів: А- вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В- лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено з використанням моделі лінійної регресії, для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від Π , часу та кварталу спостереження:

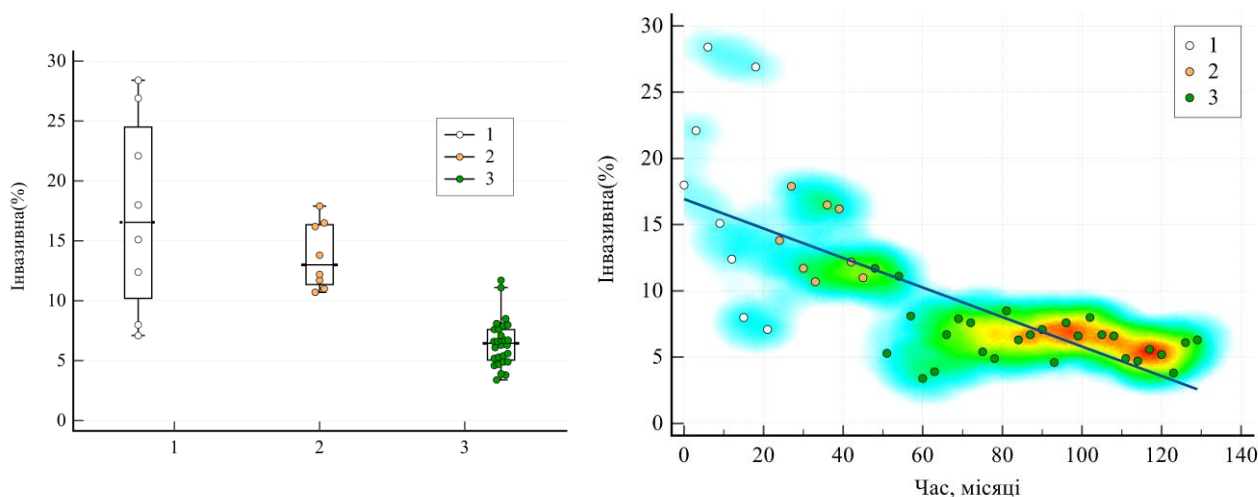
$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}$.

Модель було побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною ($R^2_{adj} = 0.73$) ($p < 0.001$), тобто є узгодженою. Аналізуючи динаміку показника можна зробити висновки:

- 1) Відсутній зв'язок частоти ПВЛ з кварталом спостереження ($p = 0.919$),
- 2) Відсутній зв'язок частоти ПВЛ з часом спостереження ($p = 0.878$),
- 3) Продемонстровано зниження частоти ПВЛ з Π спостереження ($\Pi_1 - \Pi_3$) ($p < 0.001$), в середньому на $1.60 \pm 0.28\%$ на кожний період (вплив часу та кварталу враховано).

Провідним наслідком недоношеності є неможливість спонтанного дихання новонародженого, тому штучна вентиляція легень є традиційним методом допомоги. Відтак факт штучного надання тиску повітря в незрілу легеневу тканину перешкоджає нормальному формуванню співвідношення сполучної та альвеолярної тканини.

Протягом років інвазивна вентиляція легень була єдиним способом попередити постнатальну гіпоксію недоношеного новонародженого. Прогрес в наданні допомоги недоношеним значною мірою полягає у розробці та впровадженні неінвазивних методів вентиляції. Ці методики було впроваджено в Перинатальному центрі ще до 2012 року, але за період, що досліджено, показано зниження кількості новонароджених, що вимагають саме інвазивної вентиляції.



A

B

Рис.10.6 Графік значення частоти інвазивної вентиляції недоношених новонароджених для трьох часових періодів: А - вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В - лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map).

Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено з використанням моделі лінійної регресії, для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від Π , часу та кварталу спостереження:

$$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}.$$

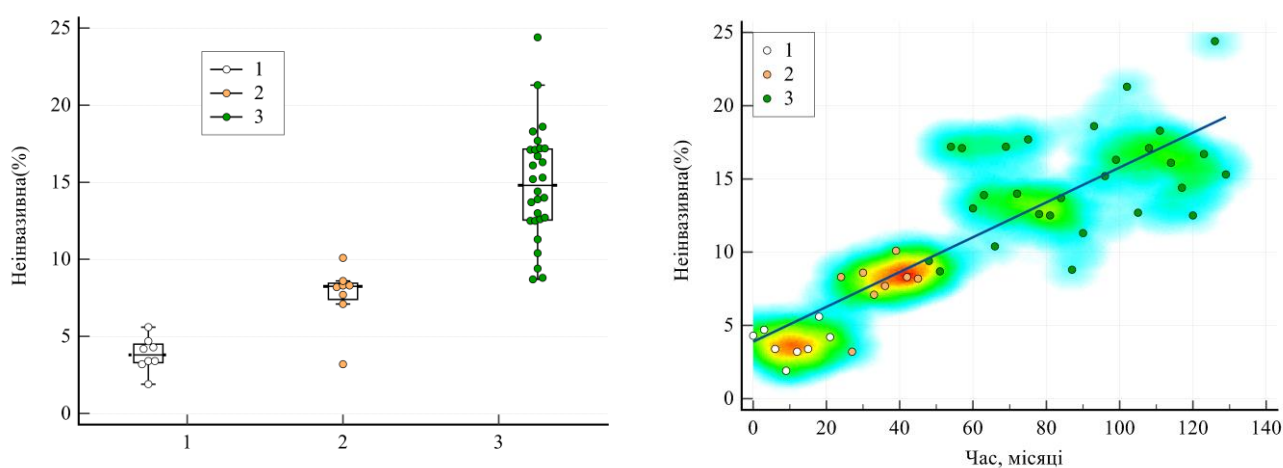
Модель було побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною ($R^2_{adj} = 0.57$) ($p < 0.001$), тобто модель є добре узгодженою. Аналізуючи динаміку показника можна зробити висновки:

1) Відсутній зв'язок змін частоти інвазивної вентиляції недоношених новонароджених з кварталом спостереження ($p = 0.862$),

2) Відсутній зв'язок частоти інвазивної вентиляції недоношених новонароджених з часом спостереження ($p=0.113$),

3) Дослідженням продемонстровано зниження частоти інвазивної вентиляції недоношених новонароджених між П1-2 та П3, на $3.73\pm 1.39\%$ (вплив часу та кварталу враховано).

Відповідно до зниження частоти необхідності інвазивної вентиляції відбувалось зростання частки новонароджених, що адаптувались до позаутробного життя за допомогою неінвазивних методів (носових канюль, подачі повітря з позитивним тиском на вдосі) (рис.10.7)



А

В

Рис.10.7 Графік частоти неінвазивної вентиляції недоношених новонароджених для трьох часових періодів: А- вказано медіану, міжквартильний інтервал, максимальне та мінімальне значення, В - лінією наведено регресію показника, а кодування фону кольорами вказує на щільність точок, кластери спостережень (Heat Map)

Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) було проведено з використанням моделі лінійної регресії, для цього було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від Π , часу та кварталу спостереження:

$$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал.}$$

Модель є побудованою на трьох ознаках, вона є адекватною ($R^2_{adj} = 0.73$ ($p < 0.001$), тобто модель є узгодженою. Аналізуючи динаміку показника можна зробити висновки:

- 1) Відсутній зв'язок частоти неінвазивної вентиляції недоношених новонароджених з кварталом спостереження ($p = 0.513$),
- 2) Зареєстровано зростання частоти неінвазивної вентиляції недоношених новонароджених з часом спостереження ($p = 0.004$), в середньому на $0.065 \pm 0.021\%$ на місяць,
- 3) Зареєстровано зростання частоти неінвазивної вентиляції в ПЗ при порівнянні з П1 та П2., на $3.07 \pm 1.03\%$ (вплив часу та кварталу враховано).

Таким чином, результати регресійного лінійного аналізу показано позитивний вплив двох перинатальних технологій (ІМТ та стабілізації новонародженого до перетину пуповини) на динаміку неонатальних показників при ПП. Насамперед це стосується зниження показника ранньої неонатальної смертності при передчасних пологах від 12,7% в часовому періоді 2012-2013 роки до 1,7% в 2016-2022 ($p < 0,001$), частоти перивентрикулярних крововиливів від 12,0% до 2,0% ($p < 0,001$), перивентрикулярної лейкомаляції - від 3,6% до 0,1% ($p < 0,001$), бронхолегеневої дисплазії – від 3,6% ($p < 0,001$), некротичного ентероколіту - від 9,3% до 2% ($p < 0,001$), необхідності інвазивної вентиляції від 17,3% до 6,5% ($p < 0,001$). Статистичний аналіз показав, що це зниження не має сезонного чи випадкового характеру, тобто є доказом ефективності запропонованих технологій.

Результати цього розділу оприлюднено в публікаціях:

1. Біла В.В. Динаміка неонатальних показників Перинатального центру м.Києва за 10 років діяльності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №8: 23-29. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297791>
2. Загородня О.С., Біла В.В., Леуш С.Ст. Інтранатальне застосування сульфату магнію— акушерський погляд на перинатальні наслідки. Перинатологія та педіатрія. 2015. №3: 18-22. doi 10.15574/PP.2015.63.18 (Авторкою сформульовано

дизайн дослідження, відібрано пацієнток, проведено статистичну оцінку результатів).

3. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст, Колесник Н.М., Загородня О.С. Нові погляди на застосування сульфату магнію в акушерстві. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013. 3, № 4:81-88. *(Авторка аналізувала перебіг пологів, проводила статистичну оцінку вірогідності, формулювала висновки).*

4. Біла В.В., Лакатош В.П., Яроцька Ю.О. Трактоцил: перспективи ведення передчасних пологів в умовах перинатального центру. Здоров'я жінки. 2012. №10: 75-77. *(Авторка проводила відбір пацієнток, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*

5. Ventskivs'ka I.B., Zagorodnia O.S., Bila V.V. Intranatal immature fetus care – an old new approach - Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», 16-17 листопада 2017 року, Івано-Франківськ, с 61. *(Авторка виконувала аналіз результатів дослідження).*

РОЗДІЛ 11

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ПП є результатом багатофакторного процесу, на час та механізм розвитку передчасної пологової діяльності впливає безліч чинників, від анамнестичних рис вагітної та генетичних особливостей плода до соціально-економічних факторів та шкідливостей довкілля.

Однією з перших рис пацієнтки, на яку звертають увагу, є її вік. Саме з віком пов'язано накопичення соматичних та психологічних розладів, репродуктивних втрат, що з боку матері впливають на виношування вагітності.

Середній вік пацієнток відрізнявся в групах з різним гестаційним терміном – в групі I він склав $27,6 \pm 3,4$ роки, в групі II – $28,7 \pm 4,6$ років, в групі III – $36,2 \pm 4,7$ років, в групі IV $40,1 \pm 4,6$ років, в групі контролю – $34,2 \pm 3,3$ роки. Таким чином, групи дуже ранніх ПП відрізнялись від ГК більш молодим віком ($p < 0,05$ для груп I та II), а групи III та IV – навпаки більш старшим віком ($p < 0,05$ для обох порівнянь).

Таким чином, серед роділь з дуже ПП переважали жінки віком 25- 34 років (63,4% в групі ПРПО та 63,7% - спонтанної пологової діяльності до 28 тижнів). Крім того, майже кожна п'ята жінка цих груп були віком 18-24 років. Водночас понад третини пацієнток групи ПП після 28 тижнів мали вік від 35 до 40 років, і саме в цих групах спостерігали найбільшу частку жінок віком старших 40 років.

Тобто однією з перших рис, які виявились притаманними дуже раннім ПП, був молодий вік породіль. Це можна пояснити більшою поширеністю захворювань, що передаються статевим шляхом, неспецифічних запальних захворювань статевих органів.

Розподіл показав, що серед жінок з нормальними фізіологічними пологами близько 10% зазнали важкого стресу протягом останнього місяця вагітності. Трохи більше третини з них (36,7%) мали слабкий рівень хронічного стресу. Це можна пояснити хвилюваннями з приводу пологів, що наближаються, переживаннями за здоров'я дитини.

В групах ПП в гестаційні терміни 28-34 тижнів лише 13,0% в групі III та 10,8% в групі IV продемонстрували відсутність стресу протягом останнього тижня перед пологами. Майже кожна друга роділля цих груп в процесі опитування продемонструвала помірний рівень стресу, ця частота є значно більшою, ніж в ГК (20,0%), тобто можна сказати що хронічний стрес є потужним фактором ризику ПП в терміні 28-34 тижнів.

Натомість в групах дуже ранніх ПП більше половини роділь при опитуванні продемонстрували відсутність хронічного стресу. Це можна пояснити меншою тривалістю вагітності у них (це групи пологів до 28 гестаційних тижнів). Високий рівень стресу зазначили по 5,9% роділь груп I та II, помірний – 9,9% та 7,8% відповідно, що значно менше частоти цього явища навіть в ГК. З цього можна підсумувати, що хронічний стрес не відіграє такої ролі в патогенезі дуже ранніх ПП.

ЗПСШ є епідемією сучасності, швидко поширюючись серед населення репродуктивного віку. Цій групі інфекцій властива схильність до бідної клінічної картини з одночасною здатністю сильної, а часом і неадекватної стимуляції прозапальної ланки імунного гомеостазу. Через загальну значну поширеність ЗПСШ, очікуваною було їх висока частота навіть в групі нормальних своєчасних пологів – кожна третя вказувала на наявність одного або кількох епізодів інфекцій цієї групи.

В групах ПРПО більше ніж половина роділь вказувала на інфекції з групи ЗПСШ в анамнезі – 52,4% в I групі та 54,0% - в III. Можна припустити, що стимуляція локального імунітету, у тому числі – цервікального слизу, навіть після санації інфекційного процесу, відіграє роль у сприянні ПРПО. В групі спонтанної передчасної пологової діяльності на тлі інтактних мембран в терміні 28-34 тижнів 32,4% вказували на ЗПСШ в анамнезі, тобто не більше, ніж пацієнтки ГК. Натомість групу дуже ранніх ПП відрізняла саме менша, ніж в усіх інших групах частота таких інфекцій - 12,7%.

Кандидозний вульвовагініт належить до визнаних чинників ризику як ПРПО, так і спонтанного початку пологової діяльності на тлі інтактних мембран. За рахунок глибокого ураження слизової піхви, запальний процес, спричинений кандидами, значно порушує нормальний склад мікрофлори та, таким чином – нормальний баланс

про- та протизапальних чинників. Рецидивування кандидозного вагініту є наслідком поєднаних гормональних та імунних зрушень, таке явище є властивим більшою мірою пацієнткам з ПП в терміні 28- 32 тижнів- 47,0 в групі ПРОПО та 44,7% - в групі початку пологів на тлі інтактних оболонок. В групі здорових породіль скаргу на рецидивування кандидозного вульвовагініту частіше 3 разів на рік мали лише 11,7% пацієнток. Звертає на себе увагу частота кандидозного вульвовагініту, що рецидивує, в групі дуже ранніх ПП з інтактними мембранами - 13,7%, тобто не більше, ніж в ГК. Ще більш вагомими є дані про частоту кандидозного вагініту у жінок з ПРПО в терміні 22-28 тижнів – 12,7%, тобто цей інфекційний чинник не можна вважати патогенетичним для розриву оболонок при екстремально недоношеній вагітності.

Бактеріальний вагіноз під час вагітності є доведеним патогенетичним чинником як ПРПО, так і спонтанної пологової діяльності. Описано механізми розм'якшення амніотичних мембран та зменшення еластичності колагенових волокон шийки матки. В групах дуже ранніх ПП частота бактеріального вагінозу, що рецидивував до вагітності, сягала 46,7% у жінок з ПРПО та 36,3% - у роділь з інтактними оболонками. Серед здорових роділь лише 6,7% вказували на повторення симптомів бактеріального вагінозу частіше 3 разів на рік до настання вагітності, не більше 7% жінок з груп ПП між 28 та 34 тижнями вказували на цю анамнестичну ознаку. Попри класичне визначення бактеріального вагінозу, як інфекційного захворювання піхви, що не супроводжується запальним процесом, патогенетичні впливи його пов'язано з підвищеннями запальної активності слизової цервікального каналу.

Серед пацієнток I та II груп значно більшою, ніж в ГК та в групах ПП в терміні 28-34 тижнів була частка жінок з ендокринним непліддям (12,9% в групі I та 112,8% в групі II, в решті груп не більше 6%). Порушення овуляції, що лежить в його основі, призводить не лише до гормональної десинхронізації, яку можна корегувати екзогенним прогестероном, але і до порушення необхідного спочатку для запліднення та імплантації, а потім для нормального прогресування вагітності балансу цитокінів на рівні хоріону, що формується.

Натомість в групах ПП між 28 та 34 тижнем частіше бачимо жінок з трубно-перитонеальним генезом непліддя. Порушення фертильності в таких випадках є

спричиненим порушенням прохідності труб за рахунок септичного (запальні захворювання органів малого тазу) або асептичного запального процесу (ендометріоз) в очеревині. Майже кожна третя пацієнтка III та IV груп мала вказівку непліддя такого походження, тобто мала прогностичні чинники запального механізму передчасної пологової діяльності. Роділлі з дуже ранніми ПП вказували на неплідність такого походження не 5,9 та 6,7%, не частіше, ніж роділлі ГК (3,3%).

ДРТ останніми роками набувають все більшої поширеності, удосконалюється їх техніка та підвищується ефективність. Невдалі спроби їх застосування можуть мати причину як в якості зародку, який імплантують, так і в неповноцінності ендометрію. Такі спроби запліднення без результату у вигляді вагітності були у всіх групах роділь, але лише в I групі – 13,8% та в II- в 12,7%, в решті груп на таку особливість анамнезу вказували не більше 5% всіх роділь. Можна припустити, що саме пацієнтки з дуже ранніми ПП мають такі особливості ендометрію, що перешкоджають нормальній імплантації та нормальному імунному балансу прозапальних та протизапальних цитокінів, необхідних для повноцінного розвитку вагітності.

Частота репродуктивних втрат у до настання віабельного терміну була однаковою у всіх обстежених група. На популяційному рівні відомою частотою втрат вагітності є близько 10%, щоправда не всі вони є зафіксованими за рахунок переімплантаційних втрат. Мимовільні викидні та аборт, що не відбувся є проявом тромбофілічних станів, які можуть бути одним з патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

Крім мимовільних втрат в кожній групі були випадки штучного переривання вагітності, їх частота не мала статистичної значимості в групах. Важлива відмінність полягала у методі переривання вагітності, як за бажаннями жінки, так і з причини її втрати. На сучасному етапі при перериванні вагітності перевагу віддають медикаментозному методу, що дозволяє уникнути травмування цервікального каналу та ендометрію. Втім жінки з дуже раннім ПП частіше вказували на інструментальний метод переривання вагітності – 10,9% жінок з ПРПО та 14,7% жінок з початком пологової діяльності на тлі інтактних мембран. Механічні втручання в порожнину

матки з травмуванням ендометрію можуть порушувати його запальний статус, що сприяє передчасній пологовій діяльності в екстремально недоношені терміни.

В репродуктивному анамнезі роділь з ПП в різні гестаційні терміни між групами було виявлено відмінності. В першу чергу вони стосувались ПП в попередніх вагітностях – таку особливість анамнезу мали 22,7% жінок III групи та 25,0% - IV. В решті груп частота ПП не більше, ніж в українській популяції 5%. Тут варто звернути увагу, що роділлі з дуже ранніми ПП не мають в переважній більшості випадків провідного традиційного фактору ризику - лише по 3 роділлі в кожній групі, що значно зменшує можливості прогнозування цієї патології.

ПРПО в екстремально недоношені терміни було зафіксовано лише у однієї пацієнтки групи I, тому не можна говорити про прогностичне значення цього ускладнення вагітності. Натомість ПРПО в інтервалі 28- 34 тижнів мало місце частіше в усіх групах, в 4,9% та 5% роділь з дуже ранніми ПП, але в 18,1% та 19,4% роділь з ранніми ПП. В групі фізіологічного перебігу вагітності лише 6,7% роділь вказували на таке ускладнення попередньої вагітності. ПРПО при недоношеній вагітності можна вважати чинником ризику ПП, але не в екстремально недоношені терміни.

ІЦН як причину передчасного розродження в популяції спостерігають в 3-5%, тобто вона супроводжує кожні треті ПП. Приблизно такий розподіл було виявлено в ГК - з 4 жінок, що мали ПП в минулому, 1 вказала, що причиною їх була ІЦН, частота цього явища в попередніх вагітностях 3,3%. В групах дуже ранніх ПП по 3 роділь мали вказівку на ПП в минулому, але по 2 з них були асоційованими з ІЦН. Недостатній розмір вибірки не дозволяє зробити коректного висновку про роль ІЦН в передчасному попередньому розродженні з дуже ранніми ПП, але в цілому можна сказати, що частота цього явища в I та II групі перевищує показника ГК (4,9% та 5% відповідно проти 3,3%).

Натомість в групах ранніх ПП частота ІЦН в попередніх вагітностях була значно більшою 15,2% серед роділь з ПРПО та 15,3% - серед роділь з пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран. Крім того, в групі III з 15 жінок, що мали ПП в минулому, 10 асоціювали їх з ІЦН (66,7%). В групі IV з 18 жінок з ПП в минулому 11 мали діагноз ІЦН, тобто 61,1%. Якщо розглядати одну з причин ІЦН генетично

обумовлену особливість сполучної тканини, що формує цервікальний канал, то вагоме патогенетичне значення це може мати лише для ПП в гестаційні терміні 28-34 тижнів, але не для дуже ранніх ПП.

В усіх групах ПП частота вагітностей, що настали шляхом застосування ДРТ, була однаковою, але більшою за показник ГК. Втім значно більш значимою була відмінність між групами за частотою різних методів ДРТ. Так, в групах дуже ранніх ПП переважна більшість пацієток мала перенос ембріону в натуральному циклі (15,8% в групі ПРПО та 13,7% в- групі початку пологової діяльності на тлі інтактних мембран). З одного боку, невдачі таких спроб допоміжних репродуктивних технологій в групах дуже ранніх ПП можна пояснити переважанням ендокринного генезу неплідності у них, при якому через десинхронізацію овуляції та дозрівання ендометрію порушуються процеси імплантації. В цьому відіграють роль і запальні механізми, тому можна сказати, що вагітності, які настали за участі ДРТ в природніх циклах овуляції, частіше завершуються пологами в екстремально недоношені терміни.

Натомість, серед ранніх ПП домінували вагітності, що настали за допомогою переносу замороженого ембріону – 11,0% в III групі та 12,7% - в IV. Такий спосіб переносу ембріонів серед переваг має саме можливість підбору оптимального часу для імплантації, коли ендометрій є готовим до цього за всіма своїми властивостями, у тому числі – за необхідним балансом про – та протизапальних чинників.

Оскільки кількість неефективних спроб лікування ІЦН була приблизно однаковою в усіх групах, звертає на себе увагу частка різних методів. Домінували серед роділь з ПП на тлі ІЦН жінки з акушерським песарієм. Їх частка була значно більшою серед пацієток з ПРПО - 20 з 33 роділь I групи (60,1%) та 27 з 45 - III (60,0%), в групі II 10 з 27 пацієток з ІЦН (37,0%) та в IV – 20 з 45 (44,4%), відмінність є статистично вірогідною. В групах початку ПП на тлі цілих плодових частіше спостерігали перейми на тлі церкляжу, ніж в групах ПРПО. Таким чином, попри однакову кількість невдалих випадків лікування ІЦН, ПРПО частіше спостерігали саме на тлі акушерського песарію.

Виявлена в дослідженні та статистична підтверджена закономірність про високу частоту СФЗП у новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів корелює з літературними даними – N.Hofer et al (2013) довели, крім вагомого зростання несприятливих перинатальних наслідків (БЛД, ВШК, ПВЛ), було показано пряму залежність від зменшення гестаційного терміну [107].

Тривалість інвазивної вентиляції легень була більшою у екстремально недоношених новонароджених, що пов'язано з більшою незрілістю легеневої тканини в ці терміни. Екстремально недоношені вимагали її в середньому протягом 47,9 днів в групі ПРПО, 48,6 днів- в групі початку пологів на тіл цілих мембран. Недоношені від ранніх ПП –10,9 та 8,7 днів відповідно. У екстремально недоношених новонароджених протягом 34,9 та 37,8 днів в I та II групах відповідно зберігалась необхідність збагачення повітря, що вдихається, киснем, що складало близько половини всього часу, що вони вимагали допоміжної вентиляції. Новонароджені від ранніх ПП вимагали додаткової подачі кисню протягом 3,7 днів в групі III та 2,9 днів в групі IV, що не перевищувало третини всього часу допоміжної вентиляції легень.

Наявність СФЗВ значно змінила тривалість респіраторної підтримки – штучна вентиляція у тих новонароджених, які її потребували, на тлі СФЗВ тривала в середньому 12,4 днів, без нього – 7,1 день, неінвазивна вентиляція - 20,4 та 14,5 днів, відмінність в обох випадках має статистичну вірогідність. Увагу на себе звертає також тривалість необхідності додаткової подачі кисню при неінвазивній вентиляції новонародженим цієї групи – на тіл СФЗВ вона в середньому склала 14,9 днів, більше половини всієї тривалості респіраторної допомоги. Впливу СФЗВ на адаптацію та виходжування недоношених новонароджених присвячено багато досліджень [73]. E.Ozalkaya et al.(2016) обчислили математичну залежність між пуповинною концентрацією ІЛ -6 та частотою ранньої неонатальної смертності та поліорганної недостатності [182].

S.Wolfsberger et al.(2020) показали, що синдром запальної відповіді у недоношеного новонародженого зменшує сатурацію периферійної крові на 5-ій та 10-ій хвилинах життя при порівнянні з недоношеними з такими ж гестаційними термінами, але без запальної реакції [238]. D.Rallis et al.(2017) навели дані про

відсутність відмінностей в оксигенації тканин головного мозку у недоношених новонароджених за наявності сепсису та без нього. Втім від 7-го дня життя новонароджені з сепсисом демонструють нижчі показники насичення киснем головного мозку, ніж діти з тим самим гестаційним терміном, але без системності запальної реакції [200].

L.Goncalves et al.(2022) зазначили найбільш поширені зміни головного мозку, що їх виявляють сонографічно у новонароджених з СФЗВ, представлено кістозними змінами тканини таламусу, базальних гангліїв, мозочку, що вогнищами некрозу білої речовини [89]. N.Parikh et al. (2016) описали МРТ ознаки, властиві новонародженим з СФЗВ, а саме дифузне зменшення інтенсивності сигналу, що є наслідком збільшення активності астроцитів та мікроглії на тлі драматичного зменшення кількості аксонів [184].

Одним з сучасних заходів попередження уражень нервової системи у недоношених новонароджених є інтранатальна магnezіальна терапія [230]. Механізми протективної дії сульфату магнію лише припускаються, зокрема, в аспекті СФЗВ можна розглянути вплив іонів магнію на прогресування системної запальної реакції. Так, M.Nakagawa et al.(2001) вивчали прогресування запальної реакції в експерименті на мишах після введення їм ендотоксину. У групи мишей, що від народження мали збіднену на магній дієту, тривалість циркуляції та концентрація провідних прозапальних ІЛ-1 β та ІЛ-6 була більшою, як в сироватці, так і в альвеолярній тканині [169].

I.Mir et al.(2024) досліджували поширеність та тяжкість НЕК у 800 недоношених новонароджених з гестаційним терміном менше 33 тижнів. Вони показали не лише зв'язок між цими двома явищами, але і залежність в тяжкості обох станів [165]. P.Carg et al. (2023) проводили ретроспективний аналіз гістологічних ознак хоріоамніоніту та тяжкості НЕК. Вони показали, що запальна інфільтрація хоріону є більш поширеною у новонароджених з хірургічними формами НЕК, ніж з явним НЕК [82].

Bartkeviciene D et al.(2013) показали, що у новонароджених з СФЗВ є більш вираженим лейкоцитоз, ніж у разі відсутності лабораторного маркера синдрому, а також пряму кореляцію між вмістом ІЛ-6 в пуповинній крові та зростанням кількості

лейкоцитів в периферійній крові [27]. Лейкомоїдну реакцію новонароджених (збільшення кількості лейкоцитів в 1 мл периферійної крові понад 40×10^9 або понад 2% бластних форм) є проявом інфекційного ураження. T.Nakamura et al (2023) вивчали патогенетичний вплив гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору та ІЛ – 6 на розвиток лейкомоїдної реакції у новонароджених з СФЗВ. Вони показали пряму кореляцію між вмістом гранулоцитарного фактору та ІЛ-6 в пуповинній крові та реєстрацією лейкомоїдної реакції на першу добу життя на тлі СФЗВ та її відсутність у новонароджених без нього [171]. Y.Shah et al (2022) виявили залежність від лейкоцитозу протягом перших 24 годин життя негативних перинатальних наслідків. В даному дослідженні виявлено залежність стимуляції викиду лейкоцитів від СФЗВ лише у новонароджених від ранніх ПП.

C.Gaetano 2023 року засвідчила, що явище нейтропенії є більш поширеним явищем серед екстремально недоношених новонароджених, ніж серед всіх інших новонароджених [77], що підтверджується даними цього дослідження, втім вагому роль в цьому ускладненні відіграє СФЗВ. F.Catal et al.(2014) досліджували кількість тромбоцитів у недоношених новонароджених. Зокрема, вони показали, що цей показник був значно нижчим у недоношених, що не вижили, ніж у тих, що пережили неонатальний період. Крім того, обчислено чутливість вмісту тромбоцитів в якості прогностичного маркера неонатального сепсису 97,8%, а специфічність – 78,7% [44]. Леуш С. та Процик М. (2023) показали меншу активність фібринолізу та водночас більшу активність факторів зсідання крові у екстремально недоношених новонароджених на відміну від новонароджених з більшим гестаційним терміном [141]. Комбінацію тромбоцитопенії та лейкопенії протягом перших 24 годин Chen C. et al (2019) виявили у 5,8% всіх новонароджених. Вони окреслили, що більшим прогностичним значенням для розвитку неонатального сепсису характеризується не загальна кількість тромбоцитів, а їх середній об'єм [49].

С-реактивний білок - наразі найбільш вивчений та визнаний лабораторний маркер системного запального процесу, проте все більше даних про обмеженість його застосування через низьку чутливість. Так, було показано зниження вмісту цього

чинника у новонароджених протягом перших 12 годин, особливо у разі абдомінального розродження [132].

A.Sofijanova et al.(2021), показали, що високий вміст С- реактивного білка в пуповинній крові є маркером не лише неонатального сепсису, але і респіраторних розладів не лише у недоношених, але і у доношених новонароджених [216]. Прокальцитонін– білок, синтез якого різко посилюється на тлі системної запальної реакції, але лише у разі бактеріального її походження, що дозволяє використовувати його для диференційної діагностики септичного походження запальної реакції.

A.Areia et al (2020) вивчали можливість використання як прокальцитоніну, так в С-реактивного білка для прогнозування хоріоамніоніту на доклінічному етапі. Попри доведену роль обох маркерів у діагностиці системної запальної реакції, чутливість їх для виявлення хоріоамніоніту була невисокою (50% для прокальцитоніну та 72% для С- реактивного білка), як і специфічність (74% та 75% відповідно) [22]. X.Cui et al. (2022) засвідчили підвищений вміст прокальцитоніну у пуповинній крові недоношених з гестаційним терміном менше 32 тижнів на тлі СФЗВ [64]. Walker S. et al. (2022) виявили незначне зростання рівня прокальцитоніну у здорових новонароджених протягом перших 2 днів життя, але водночас і тісну кореляцію між концентрацією прокальцитоніну в перші 24 години життя та розвитком раннього неонатального сепсису [240]. M.Kaneko et al.(2022) показали, що рівень прокальцитоніну в пуповинній крові при народженні відображає тяжкість хоріоамніоніту, ризик неонатального сепсису, неонатальної смерті та крововиливу в шлуночки головного мозку у новонароджених незалежно від терміну гестації [120]. В даному дослідженні показано вплив СФЗВ на зростання прокальцитоніну протягом 24 годин життя лише у недоношених від дуже ранніх ПП.

Було виявлено позитивний зв'язок між зростанням обох показників та підвищеним вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові, але сила цього зв'язку є слабкою як в групах ПРПО, так і в групах початку пологів на тлі інтактних мембран. Таким чином, жоден показник материнської сироватки не може виступати прогностичним чинником СФЗВ у новонародженого, як у термін дуже ранніх ПП, так і ранніх ПП. Y. Makі та співавт.показали виразну залежність гістологічних проявів хоріоамніоніту від

лейкоцитозу матері, але не виявили залежності від нього лабораторних проявів СФЗВ [147]. М. Brien та співавт., вивчаючи запальний профіль крові вагітної при неускладненій вагітності та різних акушерських ускладненнях, також не виявили залежності між вмістом С-реактивного білка та прокальцитоніну та розвитком запальної реакції плода [35]. В нашому дослідженні показано відсутність можливості прогнозування СФЗВ недоношеного за показниками периферійної крові матері.

Кі67 є класичним маркером клітинної проліферації, який згідно з даними імуногістохімічних досліджень, бере участь у розвитку ворсинок плаценти та оновленні синцитіотрофобласту [231]. Зниження експресії цієї молекули може відображати функціонування плаценти вже на ранніх термінах вагітності. Відмінності між групами полягали у переважній локалізації виявлених імуногістохімічним методом антигенів. В групах дуже ранніх ПП їх було виявлено переважно в ворсинах дистальної локалізації - в 44,6% в групі ПРПО та в 51,0% - в групі пологів на тлі інтактних мембран. В групі II, де не був властивим тривалий період від розриву плодових оболонок до розродження, лише в кожній п'ятій плаценті (22,5%) було виявлено антиген Кі -67 в базальних, тобто близьких до децидуальної тканини ворсинах. В плацентах від дуже ранніх ПП на тлі ПРПО таке явище спостерігали в 37,6%, тобто трохи частіше, що можна пояснити поширенням запального процесу протягом очікувальної тактики.

Значно частіше виявлення антигену проліферації спостерігали в групах ранніх ПП – в 74,0% на тлі ПРПО, в 79,4% - при пологах на тлі цілих плодових оболонок, в 71,7% - при своєчасних пологах. Експресія Кі 67 дистальної локалізації в таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% в групі III, 11,8% - в групі IV та 8,3% - в здорових плацентах.

Виявлення антигену проліферації в стовбурових ворсинах мало приблизно однакову поширеність в плацентах усіх груп. Маркер завжди є присутнім в тканині плаценти, однак інтенсивність його експресії зменшується в нормальних умовах із збільшенням гестаційного терміну [180].

За даними Unek G et al. (2014) вміст рівня Кі67 в плаценті підвищується при гестаційному цукровому діабеті, переважно в базальних її частинах (ЕМТ 24). В.Кауа

et al. (2015) показали, що в плацентах від пологів, ускладнених прееклампсією, співвідношення клітин з позитивним тестом на Ki-67 до негативних є більшим, ніж при фізіологічних пологах. Автори використовують це в якості аргументу на користь ролі патологічної проліферації ворсин в патогенезі прееклампсії [125].

Таким чином, розглядаючи експресію Ki-67 як маркера проліферації імункомпетентних клітин, можна підсумувати – плацентам від дуже ранніх ПП властивою є переважно дистальна локалізація антигену, плацентами від ранніх ПП та своєчасних пологів – переважно базальна. Одним з можливих механізмів реалізації в аваскулярній тканині плодових оболонок, відповідальних за структурну цілісність та інфекційний захист порожнини матки, є ремоделювання під час вагітності. Таке взаємне ремоделювання здійснюється двома механізмами – регуляції апоптозу та проліферації. Домінування апоптозу в тканині носить назву мезенхімально-епітеліальної трансформації, а проліферації – епітеліально-мезенхімальної трансформації [16].

EMT є достатньо простим для ідентифікації явищем, в якому епітеліальні клітини зазнають диференціації в мезенхімальні, відшаровуючись в такий спосіб від епітеліальної оболонки та набуваючи здатності мігрувати від оригінального епітелію. Саме процес EMT лежить в основі інвазії ворсин цитотрофобласта в децидуальну оболонку, його вважають I типом реакції EMT. Надлишковість цього процесу розглядають в якості одного з патогенетичних механізмів аномальної плацентації. II тип проявляється в запальній реакції, що є необхідною для загоєння ран. III тип EMT представлено активною здатністю до міграції та втратою рис епітеліальних клітин метастазуванні злоякісних новоутворень [136]. Водночас, явище EMT в другому триместрі вагітності є свідченням прогресування запального процесу, який і розглядаємо в якості варіантного чинника передчасної пологової діяльності.

В даному дослідженні маркером епітеліальної характеристики клітини обрано експресію цитокератину, а мезенхімальної – експресію віментину. Явище EMT в тканині амніону є причиною його розриву в пологах або до початку пологової діяльності. Зменшення щільності шарів епітеліальних клітин, втрата цілісності базальної мембрани є причиною зменшення еластичності плодових мембран.

Спостерігаємо, що у всі гестаційні терміни в послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично меншою, ніж в послідах від пологів на тлі інтактних мембран. ЕМТ призводить до порушення щільності зв'язків між клітинами амніону, а поява у них здатності до міграції – до втрати колагенового матриксу [135]. Електронна мікроскопія демонструє зменшення розмірів десмосомних включень та довжини зв'язків колагену [163].

В синцитіальній оболонці вміст маркеру був меншим у випадку дуже ранніх ПП ($0,245 \pm 0,006$ ум.од.св. в групі I та $0,278 \pm 0,003$ ум.од.св. в групі II), ніж ранніх ПП ($0,357 \pm 0,006$ ум.од.св. в групі III та $0,339 \pm 0,005$ ум.од.св. в групі IV). Отримані результати свідчать, що не стільки інфекційний процес є чинником допологового розриву оболонок, скільки явище ЕМТ на тлі запальної реакції, що прогресує.

De Lollo V. et al. (2023) показали, що зміна структури амніотичних оболонок при ЕМТ відбувається шляхом порушення імунних властивостей тканини – пригнічення проліферації лімфоцитів та викид макрофагами ІЛ-6 зокрема [67].

В синцитіальних клітинах ворсин хоріону спостерігаємо іншу закономірність. В послідах від ранніх ПП та своєчасних пологів експресія цитокератину не має вірогідної відмінності, але значно менше її представлено в послідах від дуже ранніх ПП. Враховуючи плодове походження синцитіальних клітин, посилена активність явища ЕМТ та супутня запальна реакція при розродженні до 28 тижні має переважно плодове, ніж материнське походження. Зац О. та співав.(2023) показали, що експресія цитокератину в плацентах від передчасних пологах є більш вираженою в нормальних ворсинах, ніж в незрілих та склерозованих, а при своєчасному розродженні – більшою в незрілих та склерозованих ворсинах, ніж в нормальних [254].

Віментин експресується в різного рівня ворсинах хоріону як при передчасному, так і при своєчасному розродженні [42]. Polletini J. et al (2018) в експерименті на мишах показали вагоме зростання вмісту віментину саме в дистальних ворсинах за умови своєчасного розродження, а при індукованому ліпополісахаридом передчасному розродженні – у ворсинах всіх рівнів [192].

Пологи є проявом запальної реакції, тому завжди супроводжуються явищем ЕМТ. Втім у разі дуже ранніх ПП звертає на себе увагу більша експресія віментину в

дистальних ворсинах ($0,324 \pm 0,001$ ум.од.св. в групі I та $0,356 \pm 0,007$ ум.од.св. в групі II), ніж в проміжних ($0,234 \pm 0,004$ ум.од.св. та $0,248 \pm 0,002$ ум.од.св. відповідно) та базальних ($0,178$ ум.од.св. $\pm 0,002$ та $0,189 \pm 0,006$ ум.од.св. відповідно). Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тижнів переважно має плодове походження. Натомість в послідах від ранніх ПП, так само як і від своєчасних пологів, віментин найбільш активно експресується в базальних ворсинах, тобто маркер ЕМТ демонструє материнське походження. Зростання експресії віментину в мезенхімальних ворсинах зростає з терміном вагітності [54]. Canciello A et al. (2023) в експерименті на коровах показали, що призначення нутритивного прогестерону зменшує запальну реакцію трофобласта саме шляхом пригнічення ЕМТ [40].

Процес ЕМТ стимулюється продуктами оксидативного стресу та трансформуючим фактором росту, існують докази про роль металопротеїназ [31].

Невеликий розмір вибірки не дозволяє впевнено свідчити про зниження показника неонатальної смертності залежно від застосованого методу ведення вагітної з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності – в кожній групі до 28 днів життя померли по 5 новонароджених. Втім істотні відмінності було виявлено за поширеністю основних притаманних недоношеності ускладнень.

Пневмонія є найбільш поширеним проявом внутрішньоутробного інфікування. Зміни структури легеневої тканини перешкоджають реалізації газообміну, що у недоношеного новонародженого має критичне значення через незрілість сурфактанту. Запальний процес в легеневій тканині подовжує тривалість вентиляції та збільшує частоту необхідності інвазивних методів вентиляції, тобто крім ризику для життя недоношеного новонародженого, збільшує ймовірність віддалених наслідків недоношеності [56]. Пневмонія має внутрішньоутробне походження та може розвинути як до розриву плодових оболонок, тоді спричинена нею запальна реакція є фактором зменшення еластичності плодових мембран, а може бути і наслідком вторинного висхідного інфікування на тлі ПРПО [39]. Шляхом визначення часу індукції пологів на підставі доклінічного критерію запального процесу – зниженого

вмісту глюкози в амніотичній рідині- було досягнуто зниження частоти пневмоній у екстремально недоношених новонароджених до 25,7%.

Застосування алгоритму, що передбачає розродження вагітної з ПРПО до появи клінічних проявів хоріомніоніту, дозволило зменшити і частоту шкірних проявів інфекційного процесу (від 44,1% в групі очікувальної тактики до 20%), вираженого лейкоцитозу (від 58,9% до 37,1% відповідно) та лейкопенії (від 23,5% до 8,6%).

Дуже показовою є зниження частоти БЛД у екстремально недоношених новонароджених. Попри зменшення гестаційного терміну розродження, що є спричиненим доклінічним виявленням ознак хоріоамніоніту, поширеність БЛД значно зменшилась – від 29,4% в групі традиційної очікувальної тактики до 2,8%. Це пов'язано з меншим інфекційним ураженням плода та меншою тривалістю необхідності додаткового насичення повітря киснем, що буде розглянуто нижче.

НЕК посідає друге місце в структурі причин неонатальної смертності недоношених, поступаючись дихальним розладам [111]. НЕК в своєму патогенезі також вагомо залежить від супутнього запального та інфекційного процесів, що ускладнюють недоношеність та екстремальну недоношеність зокрема [110]. Тактика виявлення доклінічного критерію хоріоамніоніту дозволила зменшити частоту цього ускладнення до 34,3% при порівнянні з 55,9% у разі традиційної очікувальної тактики.

Механізм крововиливів у перивентрикулярний простір також певною мірою залежить від запальної реакції [115]. Тривалий час між розривом оболонок та розродженням шляхом висхідного інфікування підвищує ймовірність ПВК різного ступеню тяжкості, частота яких в групі традиційної очікувальної тактики склала 58,9%. Застосування тактики вибору часу розродження з врахуванням доклінічного маркера хоріоамніоніту дозволила зменшити загальну частоту ПВК до 28,6%. ПВЛ не була поширеним явищем в жодній з частин цього дослідження, її частота не перевищувала 12%, але удосконалена методика вибору часу розродження при ПРПО в екстремально недоношені терміни дозволила зменшити і цю частоту до 5,7%.

Серед новонароджених обох груп була досить вагомою частка дітей з гестаційним терміном 28 та більше тижнів, майже всі вони отримали повний курс

стероїдної профілактики, тому закономірним ж те, що не всі діти цього етапу дослідження при народженні та пізніше вимагали інвазивної вентиляції. В групі I штучну вентиляцію легень було застосовано для надання першої допомоги 16 новонародженим (47,1%), в групі II – 18 (51,4%), за цим показником відмінності між групами відсутні. Проте, попри переважно менший гестаційний вік, новонароджені групи II мали необхідність в інвазивній вентиляції протягом 3,4 днів, то в групі I – протягом 6,1 днів.

Загалом респіраторна недостатність новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів та тлі ПРПО є спричиненою як їх морфофункціональною незрілістю, так і інфекційною реакцією.

Втім попередження інфекційного процесу у новонародженого шляхом виявлення на доклінічному етапі та вирішення питання розродження дозволяє зменшити час необхідності вентиляційної підтримки до 18,0 днів від 28,3 днів в групі традиційної тактики ведення. Додаткова необхідність збагачення повітря киснем в групі традиційного менеджменту існувала протягом 7,9 днів, в групі удосконаленої тактики ведення – скоротилась до 3,4 днів.

Тенденція до домінування анаеробної мікробіоти у розвитку вагітності більше властива акушерському песарію, ніж серкляжу. До речі, Y.Xiao та інші (2023) описали зміну мікробіоти піхви за допомогою екстреного серкляжу як зменшення чисельності *Lactobacillus* та збільшення різних патогенних біотопів [242].

Це дослідження продемонструвало значні зміни вагінальної мікробіоти при застосування цервікаального песарію, але не циркулярного шва. Zhou X та інші (2022) досліджуючи вагінальну мікробіоту вагітних двійнятами та СІ виявили значне зниження Ph та рівня *Lactobacteria* та збільшення *Gardnerella vag.* [255]. Вони також описали кореляцію між низьким значенням вагінального Ph і негативними неонатальними результатами. Y.Wey et al. (2023) довели роль нестачі СІЛП у дозріванні та дозріванні шийки матки, а також її залежність від прогестерону та IL-8 [241]. Молекулярні зміни цервікального слизу, виявлені в цьому дослідженні, включають значне збільшення СІЛП саме на тлі застосування песарію, але не за допомогою циркулярного шва. Samejima T та ін. (2021) продемонстрували кореляцію

між цим фактором та іншими прозапальними ІЛ і довели його роль у дозріванні шийки матки на тлі ІЦН [209].

Diago Muñoz D. та ін. (2022) продемонстрували сильну кореляцію між вагінальною концентрацією ІЛ-6 у вагінальному секреті та амніотичній рідині у пацієнтів із ХІ, таким чином запропонували метод діагностики хоріоамніоніту без процедури амніоцентезу. Вони помітили, що вагінальна концентрація ІЛ-6 < 61,4 пг/мл є хорошим предиктором відсутності хоріоамніоніту, більш тривалого періоду до пологів і кращих неонатальних результатів [66].

Зміни балансу прозапальних і протизапальних факторів, які спостерігаються в цьому дослідженні, паралельні змінам мікробіоти в терміні вагітності. Kindinger L. et al. (2016) на підставі спостереження за 687 вагітними з різними типами шовного матеріалу, використаного для серкляжу, довели зв'язок між дисбіозом піхви з експресією запальних цитокінів та активацією інтерстиціальної колагенази в цервіко-вагінальній рідині, що призводить до передчасного ремоделювання шийки матки [129]. Jeong S. et al. (2023) довели достовірну різницю концентрації прозапальних маркерів у цервікальному та вагінальному секреті у пацієток із ІЦН порівняно зі здоровими вагітними [113].

Віабельний термін – гестаційний термін, при народженні якого виходжують 50% та більше новонароджених, а перівіабельним періодом називають часовий проміжок навколо цього терміну. Віабельний термін відрізняється в межах країни та закладу, де надіють допомогу новонародженим. В Перинатальному центрі м.Києва віабельний термін складає 24 тижнів.

Психологічне сприйняття доцільності виходжування дитини, народженої перівіабельний період, було досліджено відповіді 839 жінок репродуктивного віку. Жінкам в різній послідовності демонстрували піктограми виживання дітей, народжених в перівіабельний період, та піктограми розладів їх здоров'я. Жінки, що бачили першими піктограми динаміки виживання, на запитання, чи обрали б вони у разі пологів в такому терміні спробу реанімації новонародженого, відповіли схвально. Натомість жінки, яким першими демонстрували піктограми захворюваності таких дітей, віддавали перевагу паліативній допомозі [143].

В.МаКаула et al.(2021) порівняли частоту перівіабельних пологів та поширеність втручання при них за періоди 2012 – 2013 рр та 2015 – 2016 рр. в США. Частка пологів в навколо віабельного періоду (23 тижнів в спеціалізованих центрах США) в обидва періоди не перевищила 0,1%, але зросла частота кесарського розтину при них (від 31,3% до 35,4%). Ще більшого зростання зазнали частота респіраторної підтримки (від 28,8% до 35,4%), застосування сурфактанту (від 11,2% до 16,2%) та антибактеріальної терапії (від 11,4 до 16,9%). Не зазнала змін протягом зазначених періодів лише частота трансферу роділь з віабельними пологами до спеціалізованих перинатальних центрів [28].

Важко оцінити вплив впровадження вигодовування ДГМ на розвиток НЕК через широке застосування комбінації ДГМ та материнського молока. В кожному разі відмова від призначення сумішей дає змогу уникнути негативний їх вплив на слизову кишечника. Серед них – токсичний вплив на епітеліальні клітини, порушення формування нормальної перистальтики, неповноцінна колонізація кишечника мікрофлорою, а також активація локальної прозапальної відповіді, що має особливе значення в умовах СФЗВ, який супроводжує більшість випадків екстремальної недоношеності. Саме активність запальної реакції можна зменшити шляхом скорочення тривалості парентерального годування.

З огляду на вплив на прогресування запальної реакції у новонароджених з СФЗВ тривалого парентерального харчування, тривалість респіраторної підтримки критерій може визначати подальший прогноз екстремально недоношеного новонародженого, тривалість його перебування в реанімаційному відділенні. Тривале парентеральне харчування є чинником ризику запалення через довенний катетер, що є патогенетичним чинником неонатального сепсису. Статистично вірогідне зниження тривалості парентерального харчування із впровадженням стартового харчування ДГМ зареєстровано у новонароджених з вагою при народженні більше 1000 г. Як було показано, тривалість необхідності в респіраторній підтримці у екстремально недоношених новонароджених чітко корелює з наявним СФЗВ, тому було виявлений позитивний вплив впровадження вигодовування ДГМ на вид та тривалість дихальної

підтримки має значення у виходжуванні екстремально недоношених новонароджених.

Дискутабельними є механізми протективного впливу раннього старту ентерального годування на формування легеневої тканини у екстремально недоношених новонароджених. Одним з припущень є саме потужна зроль запальної реакції у неповноцінному формуванні альвеол шляхом спричиненого тканинною гіпоксією масованого викиду біологічних месенджерів, що пригнічують артеріологенез. Споживання грудного молока відіграє ролі і у більш адекватному формуванні мікрофлори не лише шлунково-кишкового тракту, але і респіраторного тракту. Мікробіота як респіраторного, так і травного трактів має роль у в стимуляції протизапальної ланки імунного гомеостазу, а також безпосередньо у захисті від патогенної та умовно патогенної флори. Уникнення застосування сумішей для вигодовування та ранній початок годування грудним молоком створюють відтак кращі умови для розвитку легеневої тканини як за рахунок нутрітивних складових, протизапальної дії, так і за рахунок антиоксидантної дії. Імуномодулююча дія грудного молока, що реалізується за рахунок високого вмісту імуноглобулінів, втім пастеризація ДГМ руйнує більшу їх частину.

Аналіз динаміки неонатальних показників протягом існування Перинатального центру методом логістичної регресії продемонстрував зниження рівня ранньої неонатальної смертності за рахунок впроваджених технологій.

D.Gano et al.(2016) провели проспективне дослідження новонароджених з гестаційним терміном менше 33 тижнів з метою вивчення впливу ІМТ на розвиток крововиливів в центральній нервовій системі. Крововилив у мозочок був присутній у 27 із 73 новонароджених (37%). Допологовий вплив сульфату магнію був пов'язаний зі значним зниженням ризику крововиливу в мозочок. З поправкою на постменструальний вік при МРТ і предиктори мозочкової кровотечі, антенатальний сульфат магнію незалежно асоціювався в цій когорті зі зниженням ризику крововиливу в мозочок [79]. Інтранатальний вплив сульфату магнію незалежно пов'язаний зі зниженим ризиком виявленого МРТ крововиливу в мозочок у

недоношених новонароджених, що може пояснити деякі з нейропротекторних ефектів сульфату магнію.

Porre T. et al. (2022) вивчали відхилення структури білої речовини головного мозку у дітей, народжених в гестаційний термін менше 30 років. В зображеннях, отриманих за допомогою магніто-резонансної томографії в будові кортико-спінального тракту, променевого вінця, переднього та заднього довгастих пучків та нижнього лобно-потиличного пучка протягом 2 років від народження не виявлено відмінностей між групами ІМТ та плацебо. Автори роблять висновок, що попри доведену нейропротективну властивість ІМТ, вона реалізується не через функцію білої речовини головного мозку [193].

Зниження частоти лейкомаляції зареєстровано в динаміці періодів 2012-2013 та 2014-2015 років, від 3,6% до 1,0%, що є результатом широкого впровадження ІМТ при веденні ПП до 32 тижнів. Нейропротективну дію сульфату магнію пояснюють його здатністю порушувати каскад оксидативного стресу, що виникає при ішемічному ураженні тканини головного мозку внаслідок різких коливань тиску або СФЗП. L Najri et al.(2023) в експерименті на щурах показали здатність довенної інфузії сульфату магнію зупиняти каскад оксидативного стресу, спричиненого питтям перекису водню [100].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі надано новий напрямок рішення важливої для практичної охорони здоров'я проблеми – зниження неонатальної смертності та захворюваності екстремально недоношених новонароджених шляхом удосконалення перинатальної допомоги за рахунок поглиблення знань про патофізіологічні особливості перебігу пологів та неонатального періоду.

1. Пацієнткам з дуже ранніми передчасними пологами властивим є більш молодий вік (85,1% роділь з ПРПО до 28 тижнів та 85,3% роділь з пологами на тлі інтактних мембран є молодшими 35 років, з пологами в 28-34 тижнів - 56% та 52,5% відповідно), частоти запальних захворювань зовнішніх статевих органів, обтяженого репродуктивного анамнезу, факторів ризику передчасних пологів при даній вагітності, що значно зменшує можливість прогнозування. Факторами ризику дуже ранніх передчасних пологів є ендоскопічні втручання в порожнину матки (16,8% та 19,6% проти 5,0% та 7,8% при ранніх передчасних пологах), рецидивуючий бактеріальний вагіноз (46,5% та 36,3% проти 7,0% та 6,9%) та ранні цервікальні ураження (23,7% та 26,4% проти 10,0% та 8,8%). Дуже раннім передчасним пологам не є властивими ускладнення попередньої вагітності, пов'язані з неповноцінною плацентацією (пreeклампсії - 7,3% та 5,0% проти 28,9% та 36,1%, дистресу плода – 7,3% та 7,5% проти 21,2% та 18,1% відповідно).

2. Істміко-цервікальна недостатність відіграє важливу роль в розродженні в екстремально недоношені терміни, вона передреє 32,7% пологам на тлі ПРПО та 27,5% на тлі інтактних мембран (в групах пологів в 28-34 тижнів в 44,0% та 44,1). Особливістю ІЦН при дуже ранніх передчасних пологах є її діагностика пізніше термінів скринінгового обстеження (в 27,5% та 22,7% відповідно), в той час як більшість випадків ІЦН при ранніх ПП було виявлено до 22 тижнів вагітності.

3. Дуже раннім передчасним пологам є властивими нормальні концентрації прозапальних цитокінів в сироватці, але підвищений вміст прозапального ІЛ – 1 β в амніотичній рідині (718,5 пг\мл та 697,3 пг\мл проти 137,5 пг\мл та 99,7 пг\мл у

роділь з ранніми ПП), ІЛ-6 (2137,6 пг\мл та 1886,6 пг\мл проти 162,4 пг\мл та 159,6 пг\мл). Вагітні з дуже ранніми передчасними пологами на тлі інтактних мембран мають більшу цервікальну концентрацію ІЛ -6 (1193 пг\мл), ніж роділлі з пологами між 28 та 34 тижнями (128,4 пг\мл), але менший вміст ІЛ-8 (23,4 пг\мл проти 4384,2 пг\мл). Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі роділь з дуже ранніми ПП має меншу концентрацію (1,5μг\мл), ніж при ранніх передчасних пологах (3,4μг\мл).

4. Особливості неонатального розвитку новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів визначаються не лише недоношеністю, але і синдромом фетальної запальної відповіді, який виявлено у 77,3% новонароджених від породіль з ПРПО та у 78,4% - від роділь з початком пологової діяльності на тлі інтактних мембран.

5. У екстремально недоношених новонароджених відсутня кореляція між часом, що минув від розриву амніотичних мембран та синдромом фетальної запальної відповіді (коефіцієнт кореляції 0,135), в той час як недоношених від ранніх передчасних пологів тривалість цього періоду збільшує ризик фетального запалення (коефіцієнт кореляції 0,871). Виявлено чітку кореляцію між лабораторними проявами амніотичною концентрацією секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази та лабораторною ознакою синдрому фетальної запальної відповіді, що може бути рекомендованим для прогнозування цього стану у вагітних з ПРПО.

6. Синдром фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених не впливає на необхідність інвазивної вентиляції та введення сурфактанту при наданні першої допомоги при народженні, а також на частоту клінічних проявів внутрішньотрубного інфікування (пневмонії та шкірних проявів). Водночас наявність системної запальної реакції у екстремально недоношених новонароджених є асоційованою з більшою тривалістю інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також з більш тривалою необхідністю збагачення киснем повітря, що вдихається. СФЗВ у екстремально недоношених новонароджених збільшує частоту та тяжкість перивентрикулярних крововиливів, некротичного ентероколіту та бронхолегеневої дисплазії.

7. Плацентам від дуже ранніх передчасних пологів властивою є більша поширеність легких форм везиліту (64,4% та 61,8% проти 44,0% та 33,0% в групах ранніх передчасних пологів), що підтверджує виявлене на клінічному та лабораторному рівнях хоріальне походження запальної реакції при спонтанному розродженні в ці терміни. Інфільтрацію макрофагами плодового походження в плацентах від дуже ранніх ПП виявлено в 77,2% та 81,4% на відміну від 22% та 20,6% плацент від ранніх ПП. Експресію маркера запальної проліферації Кі 67 виявлено в двох третинах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім ПП властива переважна локалізація маркера в дистальних ворсинах (44,6% та 51,0% проти 10,0% та 11,8% при ранніх ПП), що свідчить про плодове походження запальної реакції. Базальні ворсини експресують Кі-67 в 74% та 79,4% при ранніх ПП і лише в 37,6% та 22,5% - в плацентах від дуже ранніх ПП. Зниження експресії цитокератину в амніотичних оболонках в групах з ПРПО в усі гестаційні терміни (0,171 ум.од та 0,179 ум.од), ніж плацентах від пологів на тлі інтактних мембран (0,234 ум.од та 0,324 ум.од) свідчить про роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в допологовому розриві плодових оболонок. Зниження експресії цитокератину в синцитіальній оболонці ворсин плацент від дуже ранніх ПП до 0,245 та 0,278 ум.од при порівнянні з 0,357 та 0,339 в плацентах від ранніх ПП свідчить про плодове джерело як ЕМТ, так і запальної реакції, що її спричинило. Про це свідчить і більша експресія мезенхемального маркеру ЕМТ в дистальних ворсинах хоріону від дуже ранніх ПП (0,324 та 0,356), ніж в плацентах від ранніх ПП (0,178 та 0,165).

8. ІЦН, вперше виявлена в 22-24, характеризується необтяженим репродуктивним та гінекологічним анамнезом, виключення складає лише частота бактеріального вагінозу – 48,9% та 55,9%, у здорових вагітних 16,7%. Застосуванню акушерського песарію для корекції ІЦН, виявленої в 22- 24 тижнів при порівнянні з церкляжем, властивими є зростання частоти бактеріального вагінозу в динаміці вагітності (від 21,2% через 2 тижні до 41,7% через 6 тижнів після корекції, в групі церкляжу – 14,9% та 17,5% відповідно), збільшення цервікальної концентрації ІЛ-8 (від 42,3 пг/мл до 187,6 пг/мл, в групі церкляжу – від 28,4 пг/мл до 32,5 пг/мл) та зменшення - СІЛП

(від 1,0µg/ml до 0,60 µg/ml, в групі церкляжу зареєстровано його збільшення від 1,9µg/ml до 4,3µg/ml). Корекція ІЦН акушерським песарієм частіше супроводжується розродженням протягом 6 тижнів – 29,4%, ніж накладання циркулярного шва на шийку матки (14,7%), рідше – пролонгуванням вагітності до терміну своєчасних пологів –в 8,8% проти 36,2% за накладання церкляжу. Новонароджені від вагітних групи акушерського песарію частіше мають прояви запальної реакції (55,8%), ніж від вагітних групи церкляжу (14,9%), а також інфекційної реакції (64,7% та 27,7% відповідно).

9. Застосування удосконаленого алгоритму розродження вагітних з ПРПО при екстремально недоношеній вагітності, заснованого на виявленні зниженої амніотичної концентрації глюкози, призвело до істотного вкорочення періоду пролонгування вагітності від розриву плодових оболонок – протягом 1-2 тижнів після розриву плодових оболонок народили 43,4% вагітних, в групі традиційного спостереження - лише 8,8%, а 58,8% з них – через 3 тижні та пізніше після розриву оболонок. Крім того, на тлі удосконаленого алгоритму ведення зростає частота як ятрогенного розродження (від 41,2% до 57,1%), так і кесарського розтину – від 17,6% до 31,4%. Натомість доклінічне виявлення хоріоамніоніту дозволяє істотно зменшити частоту гіпертермії до початку пологів (від 20,6% до 8,6%), в пологах (від 23,5% до 5,7%) та в післяпологовому періоді (від 29,4% до 2,8%). Удосконалена тактика ведення пацієнток з ПРПО в екстремально недоношені терміни дозволяє зменшити частоту не лише ускладнень недоношеності, пов'язаних з інфікуванням - вроджена пневмонія (від 52,9% до 27,9%), шкірні прояви інфекційного процесу (від 44,1% до 20,0%), виражений лейкоцитоз (від 58,9% до 37,1%), але і інших захворювань неонатального періоду – НЕК (від 29,4% до 2,8%), БЛД (від 52,9% до 34,3%) та ПВК (від 58,9% до 28,6%). Також вибір часу розродження на підставі визначення зниженої амніотичної концентрації дозволив зменшити тривалість інвазивної (від 6,1 до 3,4 днів) та неінвазивної вентиляції (від 21,8 до 18,0 днів), а також додаткової подачі кисню при неінвазивній вентиляції (від 7,9 до 3,4 днів).

10. Впровадження донорського грудного молока для ранньої ініціації ентерального годування екстремально недоношених новонароджених дозволило знизити частоту некротичного ентероколіту у екстремально недоношених новонароджених від 36,3% (в 2018-2019 роки) до 19,2% (2020-2023 роки), хірургічних форм некротичного ентероколіту від 9,6% до 3,4%, тривалість інвазивної вентиляції у новонароджених вагою понад 1000 г від 12,5 до 6,9 днів, а також неінвазивної вентиляції в ваговій категорії 700-999 г від 19,7 до 7,9 днів, в ваговій категорії понад 1000 г – від 12,4 до 6,2 днів. частоти БЛД легкого ступеню від 16,6% до 8,5%, середнього та важкого ступеню – від 8,3% до 4,3%.

11. Віабельний гестаційний період в Перинатальному центрі складає 25 тижнів, частота тяжких розладів здоров'я у недоношених, народжених до настання цього терміну коливається в межах 100% в терміні 22 тижні до 50% в терміні 25 тижнів. Впровадження Політики менеджменту екстремально недоношених новонароджених продемонструвало, що 63,3% вагітних з невідворотніми пологами в перивіабельний період віддавали перевагу відмові від реанімаційних заходів новонародженому. Серед вагітних з ПРПО відмову обирали 65,5%, а роділлі з пологовою діяльністю на тлі інтактних мембран – лише 34,5%. Інформована відмова від проведення реанімаційних заходів недоношеному з перивіабельним гестаційним терміном дозволяє знизити ризик післяпологової депресії від 41,2% до 13,8%.

12. В динаміці існування Перинатального центру м.Києва шляхом впровадження технологій - магnezіальної терапії та стабілізації недоношеного на пуповині, що пульсує, досягнуто зниження показника ранньої неонатальної смертності при передчасних пологах від 12,7% в часовому періоді 2012-2013 роки до 1,7% в 2016-2022 ($p<0,001$), частоти ПВК від 12,0% до 2,0% ($p<0,001$), перивентрикулярної лейкомаляції - від 3,6% до 0,1% ($p<0,001$), БЛД – від 3,6% ($p<0,001$), НЕК - від 9,3% до 2% ($p<0,001$), необхідності інвазивної вентиляції від 17,3% до 6,5% ($p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Низькі можливості прогнозування дуже ранніх ПП змушують робити акцент при наданні перинатальної допомоги роділлям з пологами в такі терміни на удосконаленні допомоги новонародженим, реабілітації породіль після репродуктивних втрат.

2. При дуже ранніх ПП відсутні материнські клінічні критерії запальної та інфекційної реакції у плода, при ПРПО для доклінічного виявлення інфекційного процесу у плода слід використовувати щотижневе виявлення концентрації глюкози в амніотичній рідині та на підставі її зниження менше 0,5 ммоль\мл розглядати розродження.

3. При виявленні ІЦН в терміни 22-24 тижнів оптимальним методом корекції є накладання циркулярного шва на шийку матки, що супроводжується меншою частотою бактеріального вагінозу, ніж накладання акушерського песарію, меншою активністю прозапальних чинників в цервікальному слизі та меншими проявами запальної реакції у новонародженого.

ПЕРЕЛІК ВИКОРАСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Колесник Н.М., Загородня О.С. Нові погляди на застосування магнію сульфату в акушерстві. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013. ТІІІ, №4:81-84.
2. Габорець Ю.Ю., Дудіна О.О. До забезпечення права на життя новонароджених недоношених дітей в Україні//Україна. Здоров'я нації. – 2017. – №1 (42). – с.103-110
3. Загородня О.С. Бета-гемолітичний стрептокок групи В та вагітність. З турботою про жінку. 2018. №1(86):23-35.
4. Загородня О. Передчасні пологи: заходи із доведеною ефективністю. З турботою про жінку. 2016;4:61-3.
5. Загородня О.С. Революційний прогрес в прогнозуванні прееклампсії. З турботою про жінку. 2017.3 (78): 16 -19.
6. Загородня О.С., Біла В.В., Антонюк М.І., Тимошук К.В. Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №6: с.57-62. doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997
7. Загородня, О., Моцюк, Ю., Амерханова, Т. Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. (4), 79–84. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285769>
8. Моїсеєнко Р.О. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні / МОЗ України; за ред. Р. О. Моїсеєнко. – Київ, 2012. – 135 с.
9. Леуш, С., Говсеєв, Д., Процик, М. Розбіжності у показниках ротаційної тромбоеластометрії пуповинної крові у недоношених новонароджених після різних видів токолітичної терапії. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024. (7), 32–36. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2024.315434>
10. Наказ МОЗ України №1388 від 25.08.2023 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги «Передчасний розрив плодових оболонок».
11. Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008 про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Невиношування вагітності»

12. Перша глобальна стратегія ВООЗ в області репродуктивного здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://whqlibdoc.who.int>.
13. Павлишин Г.А., Шульгай М.А. Медико-статистична характеристика народжуваності та смертності дітей з низькою масою тіла. Вісник наукових досліджень. 2017. № 4: с 96-100.
14. Слабкий Г.О., Габорець Ю.О., Дудіна О.О. Аналіз результативності регіоналізації перинатальної допомоги жінкам в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016. №4 (70): с. 4-11.
15. Терещенко А.В., Гойда Н.Г., Мойсеєнко Р.О., Дудіна О.О. Результати діяльності перинатальних центрів в Україні. Здоров'я жінки. 2014 №2(88); 21-25.
16. Янчевський О.В. Особливості та стадіювання епітеліально-мезенхімальної трансформації дрібноклітинних раків легень. Вісник проблем біології і медицини. 2023. 1 (168):352-359 DOI:[10.29254/2077-4214-2023-1-168-352-359](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-352-359)
17. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013 Oct 1;146(5):R151-62. doi: 10.1530/REP-13-0232.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol*. 2017 Oct;130(4):e187-e199. doi: 10.1097/AOG.0000000000002352.
19. Anne RP, Kumar J, Kumar P, Meena J. Effect of oropharyngeal colostrum therapy on neonatal sepsis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Ped Gastro Nutr*. 2023;1-17. doi:10.1002/jpn3.12085
20. Areia A., Areia M., Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021. 303, 917–924. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05820-y>
21. Asada T, Isshiki R, Hayase N et al. Impact of clinical context on acute kidney injury biomarker performances: differences between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein. *Sci Rep*. 2016 8;6:33077. doi: 10.1038/srep33077.
22. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021. 34(6):966-978. doi: 10.1080/14767058.2019.1619688.

23. Badawi N., Mcintyre S. and Hunt R.W. Perinatal care with a view to preventing cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2021. 63: 156-161. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14754>
24. Baisden B, Sonne S, Joshi RM, Ganapathy V, Shekhawat PS. Antenatal dexamethasone treatment leads to changes in gene expression in a murine late placenta. *Placenta.* 2007 28(10):1082-90. doi: 10.1016/j.placenta.2007.04.002
25. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med (Lausanne).* 2015 Dec 21;2:90. doi: 10.3389/fmed.2015.00090.
26. Bank TC, Yee LM, Lynch C et al. Group B streptococcus colonization in pregnancy and neighborhood socioeconomic disadvantage. *Am J Obstet Gynecol.* 2023.229(5):564-566.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2023.07.028.
27. Bartkeviciene D., Pilypiene I., Drasutiene G. et al. Leukocytosis as a prognostic marker in the development of fetal inflammatory response syndrome. *Libyan Journal of Medicine.* 2013. 8(1). <https://doi.org/10.3402/ljm.v8i0.21674>
28. Beecham M., Hajdu S., Rossi R. 652 Contemporary changes in utilization of maternal and neonatal interventions for periviable births in the U.S. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2021. 224 (2): S410.
29. Beksac MS, Korkmaz A, Kasapoglu T, Ozdemir P, Cosgun E, Tanacan A. Antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: the "Emperor's New Clothes" tale in medical practice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. 35(4):705-712. doi: 10.1080/14767058.2020.1731455.
30. 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):663-671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847.
31. Bonney E., Krebs K, Saade G et al. Differential senescence in feto-maternal tissues during mouse pregnancy. *Placenta.* 2016 Jul;43:26-34. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
32. Boyd C., Quigley M., Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2007. - N 92.- p. F169-F175

- 33.Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol.* 2017.119:62-66. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008.
- 34.Boyle AK, Rinaldi SF, Rossi AG, Saunders PTK, Norman JE. Repurposing simvastatin as a therapy for preterm labor: evidence from preclinical models. *FASEB J.* 2019. 33(2):2743-2758. doi: 10.1096/fj.201801104R.
- 35.Brien M-E, Boufaied I, Bernard N et al. (2020). Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: A comparative study. *Am J Reprod Immunol.* 84: e13316. <https://doi.org/10.1111/aji.13316>.
- 36.Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011.204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- 37.Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>.
- 38.Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- 39.Cannavò, L. Perrone, S. Viola, V. Marseglia, L. Di Rosa, G. Gitto, E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, N22, p. 12504.
- 40.Canciello A, Russo V, Berardinelli P. et al. Progesterone prevents epithelial-mesenchymal transition of ovine amniotic epithelial cells and enhances their immunomodulatory properties. *Sci Rep.* 2017. 19;7(1):3761. doi: 10.1038/s41598-017-03908-1.
- 41.Cameron NJ, Wertaschnigg D, Davey MA et al. Incidence and management of premature rupture of membranes in Victoria, Australia: A retrospective cohort study of 636 590 births between 2009 and 2017. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2024;64(3):230-238. doi: 10.1111/ajo.13773.

42. Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N et al. Chorionic cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 86–93
43. Carter SWD, Neubronner S, Su LL et al. Chorioamnionitis: An Update on Diagnostic Evaluation. *Biomedicines*. 2023. 28;11(11):2922. doi: 10.3390/biomedicines11112922.
44. Catal F., Tayman C., Tonbul A. Mean Platelet Volume (MPV) may Simply Predict the Severity of Sepsis in Preterm Infants. *Clin.lab*.2014. 7:1-8
DOI:10.7754/Clin.Lab.2013.130501
45. Chaemsaitong P, Jenjaroenpun P, Pongchaikul P et al. Rapid detection of bacteria and antimicrobial resistant genes in intraamniotic infection using nanopore adaptive sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Dec;229(6):690-693.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2023.08.004.
46. Chalupska M, Kacerovsky M, Stranik J. et al. . Intra-Amniotic Infection and Sterile Intra-Amniotic Inflammation in Cervical Insufficiency with Prolapsed Fetal Membranes: Clinical Implications. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(1):58-69. doi: 10.1159/000512102.
47. Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection. *BMJ*. 2015. 20;350:g6661. doi: 10.1136/bmj.g6661.
48. Chawla R, Bhalla P, Chadha S, Grover S, Garg S. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Biomed Res Int*. 2013; 365194. doi: 10.1155/2013/365194.
49. Chen C., Essien M., Johnson A. Use of mean platelet volume in the assessment of intrauterine infection in newborns with combined thrombocytopenia and leukopenia at birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. 34(3):346–352.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1608174>
50. Chen R, Sjölander A, Johansson S, Lu D, Razaz N, Tedroff K, Villamor E, Cnattingius S. Impact of gestational age on risk of cerebral palsy: unravelling the role of neonatal morbidity. *Int J Epidemiol*. 2022. 6;50(6):1852-1863. doi: 10.1093/ije/dyab131.
51. Chen T, You Y, Jiang H, Wang Z. Epithelial -mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2017. 232.(12):3261–3272. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25797>

53. Chia H., Wu H. Vaginal birth after cesarean section—The world trend and local experience in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. 56(1):41-45 <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.03.007>.
54. Clark D., Smith S., He Y. et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod*. 1998.59(6):1540-8. doi: 10.1095/biolreprod59.6.1540
55. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):17-23. doi: 10.1002/ijgo.13184.
56. Collins A, Weitkamp J, Wynn JL Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018. Vol.103. F391-F394.
57. Committee Opinion No 652: Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):e52-e53. doi: 10.1097/AOG.0000000000001267.
58. Crane J., Magee L, Lee T et al. Canadian Perinatal Network (CPN) Collaborative Group (Appendix). Maternal and perinatal outcomes of pregnancies delivered at 23 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(3):214-224. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30307-8.
59. Crawford NM, Pritchard DA, Herring AH et al. Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility. *Fertil Steril*. 2017 107(3):749-755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.022.
60. Creviño-Garza C., Villarreal-Martínez L., Estrada-Zúñiga C. et al. Leptin, IL-6 and TNF- α levels in umbilical cord blood of healthy term newborns in relation to mode of delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2016. 36:719-721 10.3109/01443615.2016.1148128
61. Crowley P, Roberts D, Dalziel SR, Shaw BNJ. Antenatal corticosteroids to accelerate fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3(3): CD004454. DOI:10.1002/14651858.CD004454
62. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M. et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017. 4;14(10):e1002398. doi: 10.1371/journal.pmed.1002398.

63. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40:833–843. <https://doi.org/10.1038/s41372-019->
64. Cui X, Shi Y., Sun T. et al. Role of umbilical cord blood procalcitonin in the noninvasive diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a pilot study, *Research Square*. 2024. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1723219/v1>
65. De Oliveira L, Roberts J., Jeyabalan A, et al. PREPARE: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial to Evaluate Whether Risk Stratification Can Reduce Preterm Deliveries Among Patients With Suspected or Confirmed Preterm Preeclampsia. *Hypertension*. 2023. 80(10):2017-2028. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20361.
66. Diago Muñoz, D. M., Martínez-Varea, A., Roca Prats A. et al. Diagnosis of intraamniotic inflammation by measuring vaginal interleukin-6 in patients with cervical insufficiency: could amniocentesis be avoided?. *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*. 2022;35(25), 9303–9307. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2029838>
67. Di Lollo V., Canciello A., Peserico A et al. Unveiling the immunomodulatory shift: Epithelial-mesenchymal transition Alters immune mechanisms of amniotic epithelial cells. *iScience*. 2023 Aug 9;26(9):107582. doi: 10.1016/j.isci.2023.107582.
68. Dos Anjos Borges LG, Pastuschek J, Heimann Y, Dawczynski K; PEONS study group; Schleußner E, Pieper DH, Zöllkau J. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. *BMC Med*. 2023;21(1):92. doi: 10.1186/s12916-023-02805-x.
69. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. 21;(1):CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
70. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. *Clin Obstet Gynecol*. 1998 Dec;41(4):883-91. doi: 10.1097/00003081-199812000-00012.

71. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
72. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):352-5. DOI:10.1097/00006250-200308000-00025
73. Ebenebe C., Boiger A., Perez A. et al. Interleukin-6 elevation in healthy neonates. *J Perinatol.* 2020; 40:294–8. doi: 10.1038/s41372-019-0550-3
74. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021 Mar 27;397(10280):1183-1194. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8.
75. Esplin M., Elovitz M., Iams J. et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA.* 2017;317(10):1047-1056. doi:[10.1001/jama.2017.1373](https://doi.org/10.1001/jama.2017.1373)
76. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016 Aug 19;353(6301):772-7. doi: 10.1126/science.aag3194.
77. Gaetano C. Neutropenia in preterm infants. *Current Pediatric Reviews* 2023.19(4):352-356(5) doi.org/10.2174/1573396319666221216121530
78. Gafner, M., Borovich, A., Gimpel, A. et al. Risk factors and maternal outcomes following preterm premature rupture of membrane in the second trimester of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2020. 301:1207–121. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05533-2>
79. Gano D, Ho ML, Partridge JC et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Pediatr.* 2016.178:68-74. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.053.
80. Galea C, McIntyre S, Smithers-Sheedy H et al. Australian Cerebral Palsy Register Group. Cerebral palsy trends in Australia (1995-2009): a population-based observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(2):186-193. doi: 10.1111/dmcn.14011.

81. Gaynor JW, Moldenhauer JS, Zullo EE, et al. Progesterone for Neurodevelopment in Fetuses With Congenital Heart Defects: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2412291. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.12291
82. Garg P., Paschal J., Ansari M. et al. Association of Placental Pathologic Findings with the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm infants - A Matched Case-Control Study. *Fetal Pediatr Pathol*. 2023 Apr;42(2):187-197. doi: 10.1080/15513815.2022.2110340.
83. Girault A, Carreau M, Kefelian F et al. Benefits of the «en caul» technique for extremely preterm breech vaginal delivery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022.1(2):102284. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102284
84. Giovannini E., Bonasoni M., Pascali J. et al. Infection Induced Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS): State-of-the-Art and Medico-Legal Implications-A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023. 12;11(4):1010. doi: 10.3390/microorganisms11041010
85. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr*. 1980. 96(6):1060-3. doi: 10.1016/s0022-3476(80)80642-1.
86. Goldenberg R., Culhane J., Iams J. et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08) 60074-4.
87. Goldstein JA, Gallagher K, Beck C et al. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Front Immunol*. 2020 13;11:531543. doi: 10.3389/fimmu.2020.531543.
88. Gomez-Lopez N, Hernandez-Santiago S, Lobb AP, Olson DM, Vadillo-Ortega F. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod Sci*. 2013.20(3):276-84. doi: 10.1177/1933719112452473.
89. Goncalves L.F., Cornejo P., Towbin R. Neuroimaging findings associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2020;25:101143. doi: 10.1016/j.siny.2020.101143.

90. Goodfellow L, Verwijs MC, Care A et al. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study. *BJOG*. 2021 128(13):2061-2072. doi: 10.1111/1471-0528.16816.
91. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J. et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(3):652-83. doi: 10.1097/GRF.0b013e31811ebef6.
92. Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012.12;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
93. Grant D. Physician financial incentives and cesarean delivery: new conclusions from the healthcare cost and utilization project. *J Health Econ*.2009. 18:244-250
94. Gravett M., Nelson H., DeRouen T., Critchlow C., Eschenbach D., Holmes K. Independent Associations of Bacterial Vaginosis and Chlamydia trachomatis Infection With Adverse Pregnancy Outcome. *JAMA*. 1986;256(14):1899–1903. doi:10.1001/jama.1986.03380140069024
95. Guennoun R. Progesterone in the brain: hormone, neurosteroid and neuroprotectant. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5271. doi:[10.3390/ijms21155271](https://doi.org/10.3390/ijms21155271)
96. Guerini C, Goffinet F, Marchand-Martin L, Delorme P, Pierrat V, Ancel PY, Schmitz T. Timing of antenatal corticosteroids and survival without neurologic disabilities at 5½ years in children born before 35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(6):675.e1-675.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.047.
97. Guo M. Human Milk Biochemistry and Infant Formula. In *Manufacturing Technology*; Elsevier: Cambridge, UK, 2014.
98. Han, Yu, Li, Mengnan, Ma, Huijing and Yang, Hailan. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies *Journal of Perinatal Medicine*. 2020. 48 (7): 648-655. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0255>.
99. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021 ;89(3):446-455. doi: 10.1038/s41390-020-0993-4.
100. Hajri L, Othman H, Ghodbane S, Sakly M, Abdelmelek H, Ben Rhouma K, Ammari M. Neuroprotective effects of magnesium against stress induced by hydrogen peroxide in Wistar rat. *Biomarkers*. 2023.;28(6):538-543. doi: 10.1080/1354750X.2023.2246104.

- 101.Harirah H., Donia S., Hsu C. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 and interleukin-6 in predicting intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 2002. 99:80-84, 10.1016/s0029-7844(01)01632-5
- 102.Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012.97(1):F8-F17. doi: 10.1136/adc.2010.210187.
- 103.Hassan S., Romero R, Vidyadhari D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31. doi:10.1002/uog.9017
- 104.Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, Kitao M. Interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte elastase in newborns with fetal distress. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42(3):174-7. doi: 10.1159/000291944.
- 105.Hauth J., Goldenberg R, Andrews W., DuBard M., Copper R. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 1995. 333(26):1732-6. doi: 10.1056/NEJM19951228333260
- 106.Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2015;167(4):834-839.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.067.
- 107.Hofer N, Kothari R, Morris N et al. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2013.209(6):542.e1-542.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.030
- 108.Hoffman M., Clifton R., Biggio J. et al. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Jul 25;330(4):340-348. doi: 10.1001/jama.2023.10812.
- 109.Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020. 25;395(10220):285-293. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3.

- 110.Humberg, A., Fortmann, I., Siller, B. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* 2020. N 42. P. 451–468
- 111.Humberg A, Härtel C, Rausch TK Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020. Vol. 105. P.190–195.
- 112.Hussain FN, Al-Ibraheemi Z, Pan S et al. The Accuracy of Group Beta *Streptococcus* Rectovaginal Cultures at 35 to 37 Weeks of Gestation in Predicting Colonization Intrapartum. *AJP Rep.* 2019. 9(3):e302-e309. doi: 10.1055/s-0039-1697655.
- 113.Iams J., Goldenberg R., Meis P. et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-572. doi:[10.1056/NEJM199602293340904](https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340904)
- 114.Jain, S., Oltman, S., Rogers, E. et al. Assessing for prenatal risk factors associated with infant neurologic morbidity using a multivariate analysis. *J Perinatol.* 2003. 43:1486–1493. <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01820-3>
- 115.Jeffrey M. Perlman. Periventricular- intraventricular hemorrhage in the premature infant- A historical perspective. *Seminars in Perinatology.* 2022. Vol.46.I5. p.151-159.
116. Jeong S., Cho W. K., Jo Y. et al. Immune-checkpoint proteins, cytokines, and microbiome impact on patients with cervical insufficiency and preterm birth. *Frontiers in immunology.*2023. 14, 1228647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1228647>
- 117.Jobé AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
- 118.Jones KL, Croen LA, Yoshida C et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry.* 2017.22(2):273-279. doi: 10.1038/mp.2016.77.
- 119.Kamath-Rayne B., Rozance P., Goldenberg R., Jobe A. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. 2015(4):423-430. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.023>.
- 120.Kaneko M., Muraoka J., Yamada N., Kodama Y. Association between Chorioamnionitis Severity and Procalcitonin Levels in Umbilical Venous Blood. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2022, 49(7), 160. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4907160>

- 121.Kardum D., Grcic B., Muller A., Dessardo S. Outcomes of very low birth weight infants born by vaginal delivery versus cesarean section. *Signa vitae : journal for intensive care and emergency medicine*. 2018. 14 (2):46-50.
<https://doi.org/10.22514/SV142.102018.7>
- 122.Kashanian, M., Eshraghi, N., Kalans et al. An efficacy comparison of intravascular versus intra muscular betamethasone phosphate on neonatal outcomes in the cases of imminent preterm birth. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. 2024;9(2):125-30.
- 123.Kashanian, M., Eshraghi, N., Sheikhansari, N et al. Comparison between two doses of betamethasone administration with 12 hours vs. 24 hours intervals on prevention of respiratory distress syndrome: a randomised trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018. 38(6): 770–776. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1413080>
- 124.Katsura D, Tsuji S, Hayashi K et al. Amniotic fluid interleukin-6 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting fetal inflammatory response syndrome based on histological chorioamnionitis and funisitis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023;62(4):516-520. doi: 10.1016/j.tjog.2023.03.014.
- 125.Kaya B, Nayki U, Nayki C et al. Proliferation of trophoblasts and Ki67 expression in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015.291(5):1041-6. doi: 10.1007/s00404-014-3538-4.
- 126.Khedkar R, Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus*. 2022. 10;14(11):e31314. doi: 10.7759/cureus.
- 127.Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.
- 128.Kind AJH, Buckingham WR. Making Neighborhood-Disadvantage Metrics Accessible - The Neighborhood Atlas. *N Engl J Med*. 2018. 28;378(26):2456-2458. doi: 10.1056/NEJMp1802313.
- 129.Kindinger L. M., MacIntyre D. A., Lee, Y. S. et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Science*

- translational medicine, (2016). 8(350), 350ra102.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1026>
- 130.Khan SS, Grobman WA, Cameron NA. Cardiovascular Health in the Postpartum Period. *JAMA*. 2023. 5;330(21):2115-2116. doi: 10.1001/jama.2023.19192.
- 131.Klebanoff MA, Brotman RM. Treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth. *Lancet*. 2018.392(10160):2141-2142. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32115-9.
- 132.Koloskova O., Bogutska N., Vlasova O. et al. Some immunological biomarkers of the severity of neonatal sepsis in newborns depending on different inflammatory response. *Child's health*. 2023.18(2):127–134. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1573>
- 133.Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002/283(2):L452-9. doi: 10.1152/ajplung.00407.2001.
- 134.Kupka E, Hesselman S, Hastie R et al.. Low-dose aspirin use in pregnancy and the risk of preterm birth: a Swedish register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023.;228(3):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.006.
- 135.Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014. 15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758.
- 136.Lauren S. Richardson et al. Reversible EMT and MET mediate amnion remodeling during pregnancy and labor.*Sci. Signal*. 2020. **13**:1486. DOI:[10.1126/scisignal.aay1486](https://doi.org/10.1126/scisignal.aay1486)
- 137.Lee KN, Park KH, Ahn K, Im EM, Oh E, Cho I. Extracellular matrix-related and serine protease proteins in the amniotic fluid of women with early preterm labor: Association with spontaneous preterm birth, intra-amniotic inflammation, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol*. 2023 Jul;90(1):e13736. doi: 10.1111/aji.13736.
- 138.Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007. (3):375-90. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
- 139.Letouzey M, Foix-L'Hélias L., Torchin H. et al. Cause of preterm birth and late-onset sepsis in very preterm infants: the EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatr Res*.2021. 90, 584–592.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01411-y>

140. Leush SS, Govsiev DO, Zahorodnia OS. Tocolytic therapy safety in various gestational terms. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024. 4(173): 26-32; doi: 10.15574/HW.2024.4(173).2632
141. Leush SS, Protsyk MV. Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2023.4(167): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.167.35.
142. Lin X, Nie Y. Pregnant populations which benefit from vaginal progesterone for preventing preterm birth at <34 weeks and neonatal morbidities: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2024;41(1):1-16. doi:[10.1055/a-1877-5827](https://doi.org/10.1055/a-1877-5827)
143. Liu X, Si S, Huang L, Zhang M, Chen W, Wang L, Yu Y. Vaginal flora during pregnancy and subsequent risk of preterm birth or prelabor rupture of membranes: a nested case-control study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023.12;23(1):244. doi: 10.1186/s12884-023-05564-y.
144. Lockwood C., Huang S, Chen C, et al. Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines: implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am J Pathol*. 2013. 183(3):841-56. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.029.
145. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003. 77:1537S–1543S
146. Macedo M. Faria C. A Laqueação Tubária no Espaço Psicológico. *Arquivos da Maternidade Dr Alfredo da Costa*. 2000. 10;.54-58.
147. Maki Y, Sato Y, Furukawa S., Sameshima H. (2022). Histological severity of maternal and fetal inflammation is correlated with the prevalence of maternal clinical signs. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 48: 1318-1327. <https://doi.org/10.1111/jog.15241>.
148. Mangurian C, Fitelson E, Devlin M, Pumar M, Epel E, Dahiya P, Mayer LES, Jackson-Triche M. Envisioning the Future of Well-Being Efforts for Health Care Workers-Successes and Lessons Learned From the COVID-19 Pandemic. *JAMA Psychiatry*. 2023. 80(9):962-967. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2355. PMID: 37494012.
149. Martin C. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutr. Biochem*. 2004. 15: 517–521.

- 150.Massa E, Gola A, Moriconi M et al. Lactoferrin affects in vitro and in vivo fertilization and implantation in rats. *Biometals*. 2023. 36(3):575-585. doi: 10.1007/s10534-022-00460-y.
- 151.Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015. 64(9):1-30.
- 152.Mazarico E, Meler E, Mendoza M et al. Mortality and severe neurological morbidity in extremely preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(6):788-795. doi: 10.1002/uog.26290
- 153.McAdams RM, Vanderhoeven J, Beyer RP, Bammler TK, Farin FM, Liggitt HD, Kapur RP, Gravett MG, Rubens CE, Adams Waldorf KM. Choriodecidual infection downregulates angiogenesis and morphogenesis pathways in fetal lungs from *Macaca nemestrina*. *PLoS One*. 2012;7(10):e46863. doi: 10.1371/journal.pone.0046863
- 154.McCoy JA, Bromwich K, Gerson KD, Levine LD. Association between intrapartum antibiotic prophylaxis for Group B Streptococcus colonization and clinical chorioamnionitis among patients undergoing induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(6):672.e1-672.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.038
- 155.McCoy JA, Elovitz MA, Alby K et al. Association of Obesity With Maternal and Cord Blood Penicillin Levels in Women With Group B Streptococcus Colonization. *Obstet Gynecol*. 2020.;136(4):756-764. doi: 10.1097/AOG.0000000000004020.
- 156.McCune S, Perrin M. The Effects of Refrigerated Storage of Donor Human Milk with Limited Bacterial Presence After Holder Pasteurization on Nutrient Concentration and Bacterial Growth. *Breastfeed Med*. 2023;18(7):534-539. doi: 10.1089/bfm.2023.0084.
- 157.McDonnell S, Yan K, Kim UO et al. Information Order for Periviable Counseling: Does It Make a Difference? *J Pediatr*. 2021.235:100-106.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.058.
- 158.McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.
- 159.MacKenzie K, Cunningham K, Thomas S et al, Incidence, risk factors, and outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Child Health*. 2020;25(4):222-227. doi: 10.1093/pch/pxz024.

- 160.MDG Gap Task Force Report Millennium Development Goal - Taking Stock of the Global Partnership for Development 2015. United Nations New York, 2015, 75 p.
- 161.Mendoza M, Bonacina E, Garcia-Manau P. et al. Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(7):542–550. doi:10.1001/jama.2023.0691
- 162.Meng L, Öberg S, Sandström A, Wang C, Reilly M. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study. *BMC Med*. 2022. 12;20(1):348. doi: 10.1186/s12916-022-02542-7.
- 163.Menon R., Boldogh I., Hawkins H et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol*. 2014. 184(6):1740-51. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011.
- 164.Mildvan AS. Role of magnesium and other divalent cations in ATP-utilizing enzymes. *Magnesium*. 1987;6(1):28-33.
- 165.Mir I., Sánchez-Rosado M., Reis J. et al. Impact of fetal inflammatory response on the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Res*. 2024; 95(5):1308-1315. doi: 10.1038/s41390-023-02942-2.
- 166.Mokuolu OA, Suleiman B, Adesiyun O, Adeniyi A. Prevalence and determinants of pre-term deliveries in the University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria. *Pediatr Rep*. 2010. 2(1):56-67 doi.10.4081/pr.2010.e3.
- 167.Morgan MA, Goldenberg RL, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists' practices regarding preterm birth at the limit of viability. *Journal Matern-Fetal Neonatal Med*.2008. 21(I2):115-121. doi.10.1080/14767050701866971.
- 168.Muraskas J, Astrug L, Amin S. FIRS: Neonatal considerations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020. 25(4):101142. doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.
- 169.Nakagawa M, Oono H, Nishio A. Enhanced production of IL-1beta and IL-6 following endotoxin challenge in rats with dietary magnesium deficiency. *J Vet Med Sci*. 2001. 63(4):467-9. doi: 10.1292/jvms.63.467.

170. Nakamura Y, Okudera T, Fukuda S, Hashimoto T. Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates. *Hum Pathol.* 1990. 21(10):1059-62. doi: 10.1016/0046-8177(90)90256-5.
171. Nakamura T., Hatanaka D., Kusakari M. et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *The Tohoku Journal of experimental medicine.* 2018. 244(2):145-149. <https://doi.org/10.1620/tjem.244.145>
172. National Institute for Health and Care Excellence (2015) Clinical Guidelines. Preterm Labour and Birth
173. Nehme L, Huang JC, Abuhamad A, Saade G, Kawakita T. Cost-effectiveness of history-indicated cerclage vs cervical length assessment for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(6):674.e1-674.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.037.
174. Newman J, Tong X, Tan A et al. Chorioamnionitis accelerates granule cell and oligodendrocyte maturation in the cerebellum of preterm nonhuman primates. *J Neuroinflammation.* 2024. 10;21(1):16. doi: 10.1186/s12974-024-03012-y.
175. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of long-term outcomes associated with preterm exposure to antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(6):e220483. doi:[10.1001/jamapediatrics.2022.0483](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0483)
176. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016.21;387(10033):2106-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
177. Norman JE, Shennan A, Bennett P, et al. Trial protocol OPPTIMUM—does progesterone prophylaxis for the prevention of preterm labour improve outcome? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:79. doi:[10.1186/1471-2393-12-79](https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-79)
178. Norman M.G. Perinatal brain damage. *Perspectives in Pediatric Pathology.* 1978; 4:41-92.
179. Northway W., Rosan R., Porter D. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl J Med.* 1967;276:357–68.

- 180.Olvera M., Harris S., Amezcua C. Immunohistochemical Expression of Cell Cycle Proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27kip1, and Ki-67 in Normal Placenta and Gestational Trophoblastic Disease. *Mod Pathol* 2001;14(10):1036–1042
- 181.Orzechowski K., Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):520-525. doi:10.1097/AOG.0000000000000428
- 182.Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoglu S, Gürsoy T, Ovali F. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Int.* 2016; 58:850–4. doi: 10.1111/ped.12895
- 183.Pape K and Wigglesworth. Haemorrhage, Ischemia and the Perinatal Brain, J. B. Lippincott, Philadelphia, Pa, USA, 1979.
- 184.Parikh N.A., Pierson C.R., Rusin J.A. Neuropathology Associated With Diffuse Excessive High Signal Intensity Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging in Very Preterm Infants. *Pediatr. Neurol.* 2016;65:78–85. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.006.
- 185.Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015.16;10(9):e0138114. doi: 10.1371/journal.pone.0138114.
- 186.Peng S, He X, Xia S. Extremely preterm infants born outside a provincial tertiary perinatal center and transferred postnatally associated with poor outcomes: a real-world observational study. *Front Pediatr.* 2024 13;12:1287232. doi: 10.3389/fped.2024.1287232.
- 187.Petersen MC, Collier CB et al. Disposition of betamethasone in parturient women after intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(6): 803-10. DOI:10.1007/BF00542524
- 188.Petersen MC, Nation RL, McBride WG et al. Pharmacokinetics of betamethasone in healthy adults after intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(5): 643-50. DOI:10.1007/BF00542353
- 189.Pi Z, Chen Y, Nie Z, Peng J, Jiang Z. Association between pre-pregnancy body mass index and the risk of preterm birth: a mediating effect of hypertensive disorders of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023.36(2):2224489. doi: 10.1080/14767058.2023.2224489.

190. Piltonen TT. Luteal phase deficiency: are we chasing a ghost? *Fertil Steril*. 2019.;112(2):243-244. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.024.
191. Piriyaopin N., Chuthapisith J., Emrat K., Nuntnarumit P. Outcomes of preterm infants born with marginal viability in a University Hospital in Thailand. *Journal of paediatrics child Health*. 2020. 56(6):943-949. doi:10.1111/jpc.14782.
192. Poletini J, Richardson L, Menon R. Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. *Placenta*. 2018.63:26-31. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.009
193. Poppe T, Thompson B, Boardman JP et al. MagNUM Study Group. Effect of antenatal magnesium sulphate on MRI biomarkers of white matter development at term equivalent age: The MagNUM Study. *EBioMedicine*. 2022;78:103923. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103923.
194. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103: e27–e32
195. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol*. 2021 Aug 1;138(2):e65-e90. doi: 10.1097/AOG.0000000000004479.
196. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020.135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.
197. Rafi MA, Miah MMZ, Wadood MA, Hossain MG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS One*. 2020.13;15(11):e0242275. doi: 10.1371/journal.pone.0242275.
198. Räikkönen K, Gissler M, Tapiainen T, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Netw Open*. 2022. 1;5(8):e2228518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28518.

- 199.Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *JAMA*. 2020;323(19):1924-1933. doi:10.1001/jama.2020.3937
- 200.Rallis D, Karagianni P, Milona E, Pratsiou P, Nikolaidis N, Tsakalidis C. Evaluation of cerebral oxygenation in neonates with sepsis with near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol*. 2016; 34:419–27. doi: 10.1055/s-0036-1592348
- 201.Ratajczak M, Skrypnik D, Bogdanski P, et al. Effects of endurance and endurance-strength training on endothelial function in women with obesity: a randomized trial. *IJERPH*. 2019;16(21):4291. doi: 10.3390/ijerph16214291
- 202.Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens*. 2014. 4(3):241-2. doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.009.
- 203.Rent S, Bakari A, Aynalem Haimanot S, Deribessa SJ, Plange-Rhule G, Bockarie Y, Moyer CA, Kukora SK. Perspectives on Resuscitation Decisions at the Margin of Viability among Specialist Newborn Care Providers in Ghana and Ethiopia: A Qualitative Analysis. *BMC Pediatr*. 2022. 17;22(1):97. doi: 10.1186/s12887-022-03146-z.
- 204.Richter LL, Ting J, Muraca GM et al. Temporal trends in neonatal mortality and morbidity following spontaneous and clinician-initiated preterm birth in Washington State, USA: a population-based study. *BMJ Open*. 2019. 1;9(1):e023004. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023004.
- 205.Ronzoni S., Cobo T., D'Souza R. et al. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. 227(2),296.e1–296.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.037>
- 206.Rosen H, Yogev Y. Assessment of uterine contractions in labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2023.;228(5S):S1209-S1221. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.003.
- 207.Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al. Report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007.109:8-14.
- 208.Rohwer AC, Oladapo OT, Hofmeyr GJ. Strategies for optimising antenatal corticosteroid administration for women with anticipated preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. 26;5(5):CD013633. doi: 10.1002/14651858.CD013633.

209. Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N et al. Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2021 143:103241. doi: 10.1016/j.jri.2020.103241.
210. Samartharam H., Ila S., Vasudeva N. Vaginal Drain to Prevent Ascending Infection in Preterm Premature Rupture of Membranes: A Novel Method. *Cureus.* 2023. 20;15(7):e42204. doi: 10.7759/cureus.42204.
211. Sehgal A, Telang S, Passah S, Jyothi M. Maternal and neonatal profile and immediate outcome in extremely low birth weight babies in Delhi. *Tropical doctor.* 2004 .34(I3):165-168. doi.10.1177/004947550403400315
212. Shah, S.D., Shukla, S., Nandula, P.S. et al. Prophylactic early low-dose hydrocortisone and survival without bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants born at 22–27 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2024; 44: 947–952. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01923-5>
213. Shennan A., Suff N., Jacobsson L. FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 155: 31–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13856>
214. Shinya Y, Kawai M, Niwa F, Myowa-Yamakoshi M. Preterm birth is associated with an increased fundamental frequency of spontaneous crying in human infants at term-equivalent age. *Biol Lett.* 2014.10(8):20140350. doi: 10.1098/rsbl.2014.0350.
215. Soltis J. The signal functions of early infant crying. *Behav Brain Sci.* 2004 Aug;27(4):443-58; discussion 459-90. PMID: 15773426.
216. Sofijanov A., Bojadzieva S., Naunova- Timovska S. et al. Relationship of serum procalcitonin levels and c-reactive protein levels in newborns with sepsis in different types of respiratory support in intensive care unit. *Arch Pub Health.* 2021. 13(1):39-47. <https://idpress.eu/aph/article/view/5995>
217. Soni V, Jain S, Chawla D, Khurana S, Rani S. Supplementation of mother's own milk with term versus preterm donor human milk: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2023 Feb;182(2):709-718. doi: 10.1007/s00431-022-04711-5.

- 218.Sorrenti S, Di Mascio D, Khalil A et al. Outcome of prelabor rupture of membranes before or at the limit of viability: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024 Jun;6(6):101370. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101370.
- 219.Sotiriadis A, McGoldrick E, Makrydimas G, et al. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD006614. doi:[10.1002/14651858.CD006614.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006614.pub4)
- 220.Stoll B., Hansen N., Bell E., Walsh M.et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015. 8;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
- 221.Subtil D, Brabant G, Tilloy E et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018.392(10160):2171-2179. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
- 222.Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem*. 2003 11;278(15):12605-8. doi: 10.1074/jbc.C300012200.
- 223.Teng Y, Xuan S, Jiang M, Tian L, Tian J, Chang Q. Expression of H₂S in Gestational Diabetes Mellitus and Correlation Analysis with Inflammatory Markers IL-6 and TNF- α . *J Diabetes Res*. 2020 Mar 23;2020:3085840. doi: 10.1155/2020/3085840.
- 224.Schumacher M, Liere P, Ghoumari A. Progesterone and fetal-neonatal neuroprotection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:50-61. doi:[10.1016/j.bpobgyn.2020.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.09.001)
- 225.Slattery MM, Brennan C, O'Leary MJ, Morrison JJ. Human chorionic gonadotrophin inhibition of pregnant human myometrial contractility. *BJOG*. 2001.;108(7):704-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00178.x.
- 226.Sugita Y., Kuwabara Y., Katayama A. *et al*. Characteristic impairment of progesterone response in cultured cervical fibroblasts obtained from patients with refractory cervical insufficiency. *Sci Rep*.2023. **13**: 11709. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37732-7>

227. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y.
228. Sweet D., Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi:[10.1159/000499361](https://doi.org/10.1159/000499361)
229. Thevathasan I, Said JM. Controversies in antenatal corticosteroid treatment. *Prenat Diagn*. 2020; 40(9):1138-49. DOI:10.1002/pd.5664
230. Ufkes S., Kennedy E., Poppe T. et al. Prenatal Magnesium Sulfate and Functional Connectivity in Offspring at Term-Equivalent Age. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2413508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.13508
231. Unek G, Ozmen A, Mendilcioglu I et al. Immunohistochemical distribution of cell cycle proteins p27, p57, cyclin D3, PCNA and Ki67 in normal and diabetic human placentas. *J Mol Histol*. 2014. 45(1):21-34. doi: 10.1007/s10735-013-9534-3.
232. Vannuccini S., Bocchi C., Severi F., Petraglia F. Diagnosis of Fetal Distress. In: Buonocore G., Bracci R., Weindling M. (eds) *Neonatology*. 2016. Springer Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18159-2_156-1
233. Vergote S, Robmann S, Van Der Merwe J, Richter J, Deprest J, Mazza E. Preterm membranes are mechanically more resistant than term membranes. *Prenat Diagn*. 2024.;44(3):317-324. doi: 10.1002/pd.6511.
234. Volozonoka L., Rots D., Kempa I. et al. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation. *PloS one*. 2020. 15(3), e0230771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230771>
235. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009. 8(1):110-24. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
236. Vuorela P, Helske S, Hornig C, Alitalo K, Weich H, Halmesmaki E. Amniotic fluid--soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000 ;95(3):353-7. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00565-7.

237. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
238. Wolfsberger C., Bruckner M., Baik-Schneditz B. Fetal Inflammatory Response Syndrome and Cerebral Oxygenation During Immediate Postnatal Transition in Preterm Neonates. *Front. Pediatr.* 2020; 8(20) <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00401>
239. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017. 12;357:j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415.
240. Walker S., Harding I., Soomro K. et al. An evaluation into the use of procalcitonin levels as a biomarker of bacterial sepsis to aid the management of intrapartum pyrexia and chorioamnionitis. *AJOG Glob Rep.* 2022. 10;2(3):100064. doi: 10.1016/j.xagr.2022.100064.
241. Wei Y., Wang, S. Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis. *PloS one* 2023.18(2): e0278342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278342>
242. Xiao Y., Huang S., Yu H. et al. Effects of emergency/nonemergency cervical cerclage on the vaginal microbiome of pregnant women with cervical incompetence. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2023. 13:1072960. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1072960>
243. Xiong Y, Wintermark P. Therapeutic interventions for fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020. 25(4):101112. doi: 10.1016/j.siny.2020.101112.
244. Yang Y., Le Ray. I, Zhu J., et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5): e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.
245. Yao TC, Chang SM, Wu CS, Tsai YF, Sheen KH, Hong X, Chen HY, Wu AC, Tsai HJ. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ.* 2023. 2;382:e075835. doi: 10.1136/bmj-2023-075835.

246. Yao TC, Huang YW, Chang SM, Tsai SY, Wu AC, Tsai HJ. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):325-330. doi: 10.7326/M20-0432.
247. Yap V, Perlman JM. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 25(4):101110. doi: 10.1016/j.siny.2020.101110.
248. Ye CX, Chen SB, Wang TT. et al. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021. 15;23(12):1242-1249. English, Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108015.
249. Yeo L, Romero R, Chaiworapongsa T et al. Resolution of acute cervical insufficiency after antibiotics in a case with amniotic fluid sludge. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022.35(25):5416-5426. doi: 10.1080/14767058.2021.1881477.
250. Yoon B., Park C., Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:124-7. doi: 10.1016/s1470-0328(03)00063-6.
251. Yoon BH, Romero R, Moon JB et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1130-6. doi: 10.1067/mob.2001.117680.
252. Yu D, Li T, Delpech JC, Zhu B. et al. Microglial GPR56 is the molecular target of maternal immune activation-induced parvalbumin-positive interneuron deficits. *Sci Adv.* 2022 May 6;8(18):eabm2545. doi: 10.1126/sciadv.abm2545.
253. Zahedi-Spung LD, Raghuraman N, Macones GA, Cahill AG, Rosenbloom JI. Neonatal morbidity and mortality by mode of delivery in very preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2022.226(1):114.e1-114.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.013.
254. Zats O., Sherstiuk S., Sydorenko R. et al. Expression of cytokeratin and vimentin in villi of the chorion with anteintranatal fetal death on the background of complicated pregnancy. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"* 2023. (46): 43-56. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-05>
255. Zhou, X., Li, X. X., Ge, Y. M., Lai, S. Y., Zhou, L. Q., Feng, L., Zhao, J. Effects of vaginal microbiota and cervical cerclage on obstetric outcomes of twin pregnancies with

cervical incompetence: a retrospective study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2022. 305(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06119-2>

256 Zhuo H, Ritz B, Warren JL, Liew Z. Season of Conception and Risk of Cerebral Palsy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2335164. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.35164

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Загородня О.С., Біла В.В., Леуш С.Ст. Інтранатальне застосування сульфату магнію— акушерський погляд на перинатальні наслідки. Перинатологія та педіатрія. 2015. №3: 18-22. doi 10.15574/PP.2015.63.18 (*Авторкою сформульовано дизайн дослідження, відібрано пацієнток, проведено статистичну оцінку результатів*).
2. Венцківська І.Б., Біла В.В., Вітовський Я.М., Леуш С.Ст., Маланчук О.Б., Загородня О.С. Перебіг пологів на тлі антифосфоліпідного синдрому. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015. 5(3(17)). 81-85 <https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.3.17.2015.14> (*Дисертанткою виконано аналіз літературних даних, формулювання висновків*).
3. Венцківський Б.М., Біла В.В., Страшко І.В., Загородня О.С. Клінічна ефективність пентоксифіліну в лікуванні вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. №1(19):42-46. DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7356 (*Авторкою проведено аналіз частоти та структури ускладнень ПРПО при недоношеній вагітності*).
4. Біла В.В., Венцківська І.Б., Загородня О.С. Медико-соціальні результати впровадження стандартів ISO 9001 в умовах перинатального центру. Перинатологія та педіатрія. 2018. №3(75):61-65. doi 10.15574/PP.2018.75.61 (*Дисертанткою виконано огляд літератури та формулювання висновків*).
5. Загородня О. С., Біла В. В., Яроцька Ю. О., Ключанова О. І., Акімова О. В. Перинатальний центр м.Києва: Нехай вагітність стане материнством. Здоров'я жінки. 2020. №5-6 (151-152):48-53. doi 10.15574/HW.2020.151-152.48 (*Авторка*

формулювала мету дослідження, дизайн та висновки, брала участь у реалізації проекту)

6. Загородня О.С., Біла В.В., Черняк І.М., Лазо І.І. Банк грудного молока в Україні – реалії та перспективи. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021. №3(48):16-20. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234220> *(Авторкою виконано огляд літератури та аналіз отриманих результатів).*

7. Біла В.В., Загородня О.С., Баришнікова В.В. Банк грудного молока Перинатального центру м.Києва: досвід роботи в 2022 році. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №2: 10-13 <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278153> *(Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).*

8. Загородня О.С., Біла В.В., Антонюк М.І., Тимощук К.В. Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023 №6 (69):57-62. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997> *(Авторкою взято участь у розродженні частини пацієнток, виконано статистичну обробку результатів та формулювання висновків)*

9. Біла В.В., Чернега В.О. Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського песарію та прогестеронової терапії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №7 (70): с 55-60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601> *(Авторка проводила лікування частини пацієнток, аналізувала отримані результати).*

10. Біла В.В. Динаміка неонатальних показників Перинатального центру м.Києва за 10 років діяльності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №8: 23-29. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297791>

11. Біла В.В., Яроцька Ю.О. Пологи в пограничний термін життєдіяльності: досвід Перинатального центру м.Києва. Український журнал Здоров'я жінки. 2023. №3 (166): 33-38. doi 10.15574/HW.2023.166.33 *(Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено обчислення та сформульовано висновки)*

12. Біла ВВ, Чернега ВО. Істміко-цервікальна недостатність після вчасних пологів – що пішло не так? Український журнал Здоров'я жінки 2023. 6(169): 13-19; doi:

10.15574/HW.2023.169.13. *(Авторкою написано оглядову частину, сформульовано висновки).*

13. Біла В.В. Синдром фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія, 2024, №2(72) – с 53 – 59. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.53-59>

14. Ткаліч В., Біла В., Загородня О. Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів у різні гестаційні терміни. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. №.5:90–94. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310399> *(Авторкою виконано підбір пацієнток, аналіз отриманих результатів).*

15. Біла В.В., Загородня О.С. Кореляція маркерів материнського та плодового запалення. Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 36-42; doi: 10.15574/HW.2024.172.36 *(Дисертантка проводила огляд літературних джерел та формулювання висновків).*

16. Біла В.В., Говсєєв Д.О., Тимощук К.В., Загородня О.С., Тишкевич В.М. Неонатальний період екстремально недоношених новонароджених на тлі передчасного розриву плодових оболонок – можливість акушерського впливу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024. №1(53):5-10. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(53\).2024](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(53).2024) *(Авторка провела аналіз отриманих результатів, їх статистичну оцінку, формулювання висновків).*

17. Біла В.В., Чернега В.О. Тип шовного матеріалу при цервікальному церкляжі – загублена частина пазлу в лікуванні істміко-цервікальної недостатності. Український журнал перинатології та педіатрії. 2024. №3(99): 38-45. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).3845 *(Дисертантці належать формування дизайну дослідження, формування його груп, а також сформульовані діагнози)*

18. Чернега В., Біла В., Загородня О. Локальні запальні чинники у вагітних з різними методами лікування істміко-цервікальної недостатності. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024. №3 (149): 58-65. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.58-65](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.58-65) *(Авторка проводила аналіз та статистичну оцінку отриманих результатів)*

19. Біла В.В., Загородня О.С., Тимошук К.В., Антонюк М.І. Тактика ведення передчасного розриву плодових оболонок при дуже ранніх передчасних пологах – клінічні аспекти. Вісник проблем біології та медицини. 2024. Вип 3(74). С126-133. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-126-133 (Авторка формувала дизайн дослідження, групи обстежених, брала участь у розродженні більшої частини пацієнток).
20. Біла В.В. Лабораторні прояви синдрому фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених. Репродуктивна ендокринологія. 2024. 3-4(73): 68–73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.68-73>
21. Ткаліч В.О., Біла В.В., Загородня О.С. Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. (6):51–56. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313543> (Авторка проводила аналіз отриманих результатів та їх статистичну оцінку).
22. Біла В.В., Загородня О.С., Цапенко Т.В. Оптимізація методу розродження при екстремально передчасних пологах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024. 14(3(53)):78–84. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.11> (Дисертантка провела огляд літературних джерел, аналіз отриманих результатів)

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації

23. Біла В.В., Лакатош В.П., Яроцька Ю.О. Трактоцил: перспективи ведення передчасних пологів в умовах перинатального центру. Здоров'я жінки. 2012. №10: 75-77. (Авторка проводила відбір пацієнток, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).
24. Жук С.І., Біла В.В., Ус І.В., Атаманчук І.М. Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу. Здоров'я жінки. 2013. №10: 62-70 (Авторка провела аналіз літературних джерел, формулювання алгоритмів лікувально-діагностичних заходів)

25. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст, Колесник Н.М., Загородня О.С.Нові погляди на застосування сульфату магнію в акушерстві. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013. 3,№ 4:81-88. *(Авторка аналізувала перебіг пологів, проводила статистичну оцінку вірогідності, формулювала висновки).*
26. Лакатош В.П., Наритник ТТ, Біла В.В., Аксьонова А.В., Ткаліч В.О. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії. Здоров'я жінки, 2014. №7:10-18. *(Авторкою виконано аналіз сучасних літературних джерел).*
27. Венцківська І.Б, Леуш С.Ст., Вітовський Я.М., Біла В.В.,Загородня О.С.Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні періоди. Здоров'я жінки 2014. №10: 82-84 *(Авторкою сформульовано дизайн дослідження, взято участь у частині розроджень та сформульовано висновки).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

28. Венцківська І.Б., Біла В.В., Леуш С.Ст., Ткаліч В.О., Загородня О.С. Передчасна пологова діяльність – патогенетичні відмінності в різні гестаційні терміни// Strategichne pytannia swiatowey nauki-2014 (Стратегічні питання світової науки) -2014, V 26. – с 6-8. *(Авторка виконувала підбір та огляд літературних джерел, підготовку тез до друку).*
29. Ventskivs'ka I.B., Zagorodnia O.S., Bila V.V. Intranatal immature fetus care – an old new approach - Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», 16-17 листопада 2017 року, Івано-Франківськ, с 61.*(Авторка виконувала аналіз результатів дослідження).*
- 30.Bila V., Ventskivska I., Zahorodnia O. Robson system analysis in Kyiv Perinatal Center. Medical and Health Sciences Vol:16, No:02, 2022 publications.waset.org/abstracts/146034/pdf *(Авторка аналізувала отримані результати).*

31. Cherneha V, Bila V. Choosing the optimal treatment strategy for cervical insufficiency considering the inflammatory status of birth canal. Thesis on international scientific conference “Innovation in medicine: achievements of domestic and foreign representatives”, Riga, Latvia, 3-4.04.2024.p.62-64. *(Авторкою виконано огляд джерел та підготовку тез до друку).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідались автором на наукових форумах та конференціях: Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» в рамках 29 та 30ої міжнародної медичної виставки «Public Health 2020, 2021», Київ; International Conference on Obstetrics and Gynaecology, London, 15-16.02.2022; Науково-практична конференція «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології», Київ, 2023, 2024 роки, «Запальні захворювання органів малого тазу в акушерській та гінекологічній практиці», Київ, 19-20 жовтня 2023 року, «V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амодика «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», Полтава, 17-18.11.2023, International scientific conference “Innovation in medicine: achievements of domestic and foreign representatives”, Riga, Latvia, 3-4.04 2024.

Додаток В

The Kessler Psychological Distress Scale (K10)

Вам буде представлено 10 питань. Ваша задача обрати відповідь, яка найбільше відповідає вашому самопочуттю за останній місяць.

За останні 30 днів як часто:

1. Ви відчували себе виснаженою без очевидної на це причини.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

2. Ви були знервованою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

3. Ви так сильно нервували, що нічого не могло вас заспокоїти.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

4. Ви відчували розпач/безнадію.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

5. Ви були неспокійною або метушливою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

6. Ви були настільки неспокійною, що не могли всидіти на місці.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

7. Ви відчували себе пригнічено.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

8. Ви відчували, що все вимагає зусиль.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

9. Ви були настільки сумною, що нічого не могло вам покращити настрій.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

10. Ви відчували себе нікчемною людиною.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

Додаток Г

Едінбурзька шкала депресії

продовж останніх 7 днів:

1.Я могла сміятися та помічати смішне:

Настільки, наскільки я могла робити це завжди

Не так часто як раніше

Значно рідше, ніж раніше

Зовсім не могла

2.Я прямувала у майбутнє, насолоджуючись моментами:

Так само, як і раніше

Рідше, ніж раніше

Значно рідше, ніж раніше

Зовсім цього не робила

3.Я безпідставно звинувачувала себе, коли щось відбувалося не так:

Так, більшість часу

Так, іноді

Не дуже часто

Ні, ніколи

4.Я відчувала тривогу або переживала без вагомих причин:

Зовсім ні

Дуже рідко

Так, іноколи

Так, дуже часто

5.Мені було страшно (або я відчувала паніку) без вагомих підстав:

Так, досить часто

Так, іноді

Ні, нечасто

Зовсім ні

6.Я вже не в змозі впоратися з усім цим:

Так, більшу частину часу я не була в змозі впоратися

Так, іноді я не справлялася так, як зазвичай

Ні, більшу частину часу я справлялася досить добре

Ні, я справлялася так само добре, як завжди

7.Я почувалася настільки нещасливою, що мала труднощі зі сном:

Так, більшу частину часу

Так, іноді
Не дуже часто
Зовсім ні

8.Я почувалася сумною або нещасною:

Так, більшість часу
Так, досить часто
Не дуже часто
Зовсім ні

9.Я почувалася такою нещасливою, що плакала:

Так, більшість часу
Так, досить часто
Іноді
Ні, ніколи

10.У мене були думки заподіяти собі шкоду:

Так, досить часто
Інколи
Майже ніколи
Ніколи

Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Перинатальний центр
м.Кисва»
Дмитро ГОВСЕЄВ
“ ” 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб попередження синдрому фетальної запальної відповіді у екстремально недоношених новонароджених від пологів на тлі передчасного розриву плодових оболонок

2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**

Біла Вікторія Володимирівна, Загородня Олександра Сергіївна, Тимошук Катерина Володимирівна, Київ, вул.Предславинська, 9

3. **Джерела інформації:**

1.Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylypjuk C, Melamed N, et al. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2022;44(11):1193-208.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.

2.Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. BJOG. 2019;126(9):e152-e166. doi: 10.1111/1471-0528.15803.

3. Kacerovsky M, Holeckova M, Stepan M, Gregor M, Vescicik P, Lesko D, et al. Amniotic fluid glucose level in PPRM pregnancies: a glance at the old friend. The J Maternal-Fetal & Neonatal Med. 2022;35(112):2247-59. doi: 10.1080/14767058.2020.1783232.

4. **Де і коли було впроваджено:** КНП Перинатальний центр м.Кисва, 2024 р.

5. **Строки впровадження:** з 01.2024 р. по 31.10.2024 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 53

7. **Результати використання методу:** з 01.2024 р. по 31.10. 2024 р.

позитивні (кількість спостережень) – 29 негативні (кількість спостережень) – 6;
невизначені (кількість спостережень) – 0.

8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**

Медична – зменшення частоти пневмонії, некротичного ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених, соціальна – зменшення тривалості необхідності інтенсивної терапії, економічна – зменшення витрат на виходжування новонароджених.

9. **Відмітки і пропозиції:** триває дослідження ефективності тактики з точки зору попередження інфекційних ускладнень у матері.

Відповідальний за впровадження

Вікторія БІЛА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Перинатальний центр
м.Кисва»
Дмитро ГОВСЄВ
“ ” 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб удосконалення лікування істміко-цервікальної недостатності в терміні 22-24 тижнів
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Біла Вікторія Володимирівна, Загородня Олександра Сергіївна, Чернега Віолетта Олегівна, Київ, вул.Предславинська, 9
- 3. Джерела інформації:**
1 Zhou, X., Li, X. X., Ge, Y. M., Lai, S. Y., Zhou, L. Q., Feng, L., & Zhao, J. (2022). Effects of vaginal microbiota and cervical cerclage on obstetric outcomes of twin pregnancies with cervical incompetence: a retrospective study. Archives of gynecology and obstetrics, 305(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06119-2>
2. Wei, Y., & Wang, S. (2023). Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis. PloS one, 18(2), e0278342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278342>
- 4. Де і коли було впроваджено:** КНП Перинатальний центр м.Кисва, 2024 р.
- 5. Строки впровадження:** з 01.2024 р. по 31.10.2024 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 83
- 7. Результати використання методу:** з 01.2024 р. по 31.10. 2024 р.
позитивні (кількість спостережень) – 78 негативні (кількість спостережень) – 5;
невизначені (кількість спостережень) – 0.
- 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
Медична – зменшення частоти передчасних пологів, пневмонії, некротичного ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених, соціальна – зменшення тривалості необхідності інтенсивної терапії, економічна – зменшення витрат на виходжування новонароджених.
- 9. Відмітки і пропозиції:** триває дослідження порівняння ефективності застосування різних видів шовного матеріалу для циркулярного шва на шийці матки.

Відповідальний за впровадження

Вікторія БІЛА