

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Говсєєв Д.О., Загородня О.С., Біла В.В.

**ДУЖЕ РАННІ ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ –
ВІД ПРОГНОЗУВАННЯ ДО РЕАБІЛІТАЦІЇ**

Київ
Книга-плюс
2025

Рецензенти:

Василь БЕНЮК – доктор медичних наук, професор, зав.кафедрою акушерства та гінекології №3 НМУ імені О.О.Богомольця;

Світлана ЖУК – доктор медичних наук, професор, зав.кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П.Л.Шупика;

Оксана МАКАРЧУК – доктор медичних наук, професор, зав.кафедрою акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету.

Говсєєв Д.О., Загородня О.С., Біла В.В. Дуже ранні передчасні пологи – від прогнозування до реабілітації. К.: Книга-плюс, 2025. – 288 с.

У монографії наведено вичерпний виклад проблеми дуже ранніх передчасних пологів – пологів в терміні меншому 28 тижнів. Розглянуто риси патогенезу передчасної пологової діяльності в ці терміни, окреслено причини складнощів її доклінічного виявлення та відтак – попередження. Наведено оцінку ефективності традиційних способів профілактики передчасних пологів у випадку екстремально недоношеної вагітності – препаратів прогестерону, церкляжу, акушерського песарію. Окреслено особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів, особливо з огляду життєздатності екстремально недоношеного новонародженого. Розглянуто світовий досвід виходжування новонароджених від дуже ранніх передчасних пологів та можливості його реалізації в Україні.

Для лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів, сімейних лікарів, медичних психологів, лікарів-інтернів та студентів вищих медичних навчальних закладів.

The monograph provides a comprehensive presentation of the problem of very early premature births – births in less than 28 weeks. The features of the pathogenesis of premature labor activity in these terms are considered, the reasons for the difficulties of its preclinical detection and, therefore, prevention are outlined. An assessment of the effectiveness of traditional methods of preventing premature births in the case of extremely premature pregnancy is provided – progesterone preparations, cerclage, obstetric pessary. The features of managing very early premature births are outlined, especially in view of the viability of an extremely premature newborn. The world experience of nursing newborns from very early premature births and the possibility of its implementation in Ukraine are considered. For obstetricians-gynecologists, neonatologists, family doctors, medical psychologists, interns, and students of higher medical schools.

Підп. до друку 28.11.2025. Формат 60х84/16.

Папір офсет. Гарн. Newton С. Друк офсет. Наклад 100.

Видавництво «Книга-плюс»

03057, Київ, пр. Берестейський, 34.

Свідомо про внесення до Державного реєстру видавців

і розповсюджувачів видавничої продукції

серія ДК № 4904 від 20.05.2015 р.

тел: (067) 403 55 05

Зміст

РОЗДІЛ 1	
ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРОДЖЕННЯ	22
РОЗДІЛ 2	
ГОРМОНАЛЬНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРЕДЧАСНОГО ЗАПУСКУ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.....	40
РОЗДІЛ 3	
МІКРОБІОМ ТА МОДУЛЯЦІЯ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.....	68
РОЗДІЛ 4	
ПОРУШЕННЯ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ЯК ФАКТОР ПЕРЕДЧАСНОГО ЗАПУСКУ ПОЛОГІВ.....	76
РОЗДІЛ 5	
ДІАГНОСТИКА ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ОБМЕЖЕННЯ	93
РОЗДІЛ 6	
СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ЗАГРОЗІ ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	118
РОЗДІЛ 7	
МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ З РИЗИКОМ ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	147
РОЗДІЛ 8	
НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	189
РОЗДІЛ 9	241
ПОСТНАТАЛЬНИЙ СУПРОВІД ТА ДОВГОТРИВАЛА ПІДТРИМКА ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	241
РОЗДІЛ 10	
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ЗАГРОЗІ ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	258
ПЕРЕЛІК ВИКОРАСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	268

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACTH	адренокортикотропний гормон
CPAP	постійний позитивний тиск повітря на вдосі
CRH	кортикотропін-рилізинг гормон
CRP	С-реактивний протеїн
E2	естрадіол
E3	естріол
ECS	ендоканабіноїдна система
fFN	фетальний фібронектин
FIRS	фетальний запальний синдром
HPA-вісь	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
IGFBP-1	протеїн, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту
IGF	інсуліноподібний фактор росту
IL	інтерлейкін
LPS	ліпополісахарид бактерій
MMP	матриксні металопротеїнази
NICE	Національна система здоров'я та турботи
NIPPV	неінвазивна вентиляція з позитивним тиском
NK	натуральні кілери
OXTR	окситоциновий рецептор
PAMG-1	плацентарний альфа глобулін 1
PIBF	прогестерон-індуковані блокуючі фактори
PIGF	placental growth factor – плацентарний фактор росту
sFlt-1	розчинний рецептор тирозинкінази 1
SGA	малий для гестаційного віку
SIRS	синдром системної запальної відповіді
Th	T-хелпери
TIMP	тканинні інгібітори металопротеїназ
Treg	регуляторні T-лімфоцити

TLR	Toll-подібні рецептори
VEGF	судинний фактор росту
БЛД	бронхолегенева дисплазія
ВООЗ	всесвітня організація охорони здоров'я
ГІЕ	Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ДВЗ	синдром – синдром дисимінованого зсідання крові
ДРПП	дуже ранні передчасні пологи
ДЦП	дитячий церебральний параліч
ЗРП	затримка росту плода
ІПВК	інтраперивентрикулярні крововиливи
ІПР	індивідуальні плани розвитку
НЕК	некротичний ентероколіт
ПВЛ	перивентрикулярна лейкомаляція
ПВНРП	передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПДРПО	передчасний допологовий розрив плодових оболонок
ПЕ	пreekлампсія
ПТСР	посттравматичний стресовий розлад
РДС	респіраторний дистрес-синдром
РН	ретинопатія недоношених

ВСТУП

Що ж ми маємо на увазі, коли говоримо: «дуже ранні передчасні пологи»? Для лікаря – це просто: гестаційний вік менше 28 тижнів. Цифра. Категорія. Клінічний термін.

Для жінки – усе складніше. Це не просто медичне поняття, це – подія, яка ламає хід часу. Вона ще в майбутньому: ще не відчула поштовхів, ще не обрала ім'я, ще не приготувала перші речі. І раптом – теперішнє. Без попередження.

Межа між вагітністю та пологами – тонка. І майже невидима. Її перетинають не тоді, коли настає час, а коли організм вирішує, що він уже настав. Але хто приймає це рішення? Плацента? Плід? Матка? Імунна система? Чи, можливо, випадковість? Ми намагаємось знайти відповіді – у цитокінах, генах, гормональних коливаннях. Але відповіді не завжди піддаються логіці.

За два десятиліття наука просунулась далеко. Ми дізналися про Toll-рецептори, фетальний фібрoneктин, довжину шийки матки. Ми навчилися вимірювати й прогнозувати. Але не навчилися передбачати той єдиний момент, коли тіло вирішує: «досить».

Я пам'ятаю випадок. Перша вагітність у 34-річної жінки. Після років боротьби з безпліддям. До 23 тижнів і 4 днів – усе було майже ідеально. Легкі перейми ввечері. Вранці – пологи. Дитина – 580 грамів. Прожила 4 дні. Жодної інфекції. Жодного розриву. Жодного попередження. Тиша.

Такі історії залишають слід. Хтось іде в науку. Хтось – у неонатологію. Хтось – назавжди залишає професію. Бо дРПП – це не лише клініка. Це щось значно глибше. Це – зустріч із крихкістю життя, яку неможливо досягнути протоколом.

Сучасна медицина вчиться захищати. Ми створюємо перинатальні центри, збираємо команди, формуємо маршрути пацієнта. Ми воюємо за кожну добу – іноді за кожну годину. Бо навіть одна година має значення. Особливо – між 23 і 24 тижнями.

Та попри всю техніку, найголовніше залишається погляд. Погляд лікаря, що зустрічається з очима жінки. Не обіцяє, не гарантує, але мовчки каже: «Я з тобою». І цього іноді достатньо, коли решта – безсила.

Велика частина акушерських відкриттів стосується не того, як контролювати процес, а як його зрозуміти. Ми не зупиняємо пологи. Ми лише намагаємось дізнатись, чому тіло вважає, що вже час. Шийка матки не «ламається» – вона реагує. І навіть найкращі методи профілактики – прогестерон, серкляж, пессарії – не лікують у звичному сенсі. Вони – делікатна пропозиція природі, а не примус.

Є ще одна тема, яку часто замовчують: сором. Багато жінок, які народили раніше терміну, відчують провину. «Не втримала», «не вберегла», «зробила щось не так» – ці думки переслідують їх. Їхнє тіло, яке було джерелом надії, стало – у їхній уяві – місцем катастрофи. Завдання лікаря – не лише лікувати, а й повертати гідність.

Передчасність – не те, до чого готують на курсах для майбутніх мам. Її не показують в інстаграм-фотосесіях. У цьому немає квіткових віночків, тільки монітори, трубки, інкубатори. Замість очікування – щоденні битви за мілілітри молока, за стабільне дихання, за новий день.

Я бачив, як мами приносили по 3–5 мл молока щодня. Я бачив, як вони боялися дихати в палаті. Як плакали – не біля дитини, а в туалеті. Як вивчали пульсоксиметрію краще за лікарів. І як залишались сильними не завдяки комусь, а всупереч усьому.

Час у дуже ранніх пологах інакший. Те, що має тривати місяцями, вміщується у дні. Те, що очікувалося поступово, відбувається блискавично. Це – стиснений простір досвіду. І в ньому – вся правда про вразливість людського життя.

Коли ми говоримо про межу життєздатності, ми маємо на увазі цифри. 22 тижні. 500 грамів. Але життя не живе за протоколами. Є діти, що народилися на 24 тижні – і вижили без ускладнень. А є ті,

хто з'явився на 27-му – і залишив по собі порожнечу. Ці самі цифри – але абсолютно різні історії.

Батьківський світ у цей момент згортається до апарата ШВЛ, графіка годівлі, показників сатурації. Життя обертається довкола інкубатора, а час міряється не днями – аналізами, УЗД, результатами зважування.

Це не просто відділення реанімації. Це інший світ. Зі своїм ритмом, мовою, запахами. Тут медсестра – частина родини. Лікар – не просто фахівець, а партнер у надії. А головна цінність – не ліки, а присутність.

Я пам'ятаю батька, який щодня приносив книжку і клав її біля дитини. Не читав. Просто клав. «Щоб звикала до літератури», – казав він. Дитина важила тоді 720 грамів. Сьогодні вона вже школяр. А я все ще пам'ятаю ту книжку – як доказ віри в майбутнє.

Такі історії – не виняток. Їх сотні. Але вони не потрапляють до журналів. Не мають індексу цитування. Їх неможливо звести до таблички чи графіку. Та саме вони змінюють лікарів. Вони формують інший тип обізнаності – не статистичний, а внутрішній.

Наука йде вперед. Ми маємо генетичні тести, аналіз мікробіому, нейропротекцію. Але головна наука тут – це наука бути поруч. Іноді найважливіше – не новий біомаркер, а вчасно поставлене запитання: «Ви встигли сьогодні поснідати?»

Медицина хоче контролювати все. Це зрозуміло. Але вагітність – не машина. Вона не підкорюється інженерним законам. Іноді тіло робить несподіване – і жінка, яка щодня лежала в ліжку, народжує на 25 тижні. А та, що працювала до 30-го, – прокидається в калюжі навколоплідних вод.

І обидві – однаково варті підтримки. Обидві – не винні. Тіло не просить дозволу. Воно реагує. І ми, як лікарі, маємо це визнавати. Не судити. Не пояснювати після факту. А бути поряд у процесі.

Передчасні пологи вчать смиренню. І водночас – боротьбі. Це дивна подвійність: приймати невідомість і діяти в ній. І саме в цьому – сенс медицини.

Фраза «проблема ХХІ століття» звучить на конференціях. Але проблема – не в тому, що ми більше не вміємо виношувати. А в тому, що ми більше не можемо бути байдужими. Ми знаємо занадто багато, щоби закривати очі.

Передчасні пологи – це не тільки клінічний виклик. Це етична ситуація. Це простір, у якому лікар залишається без шпаргалок. І мусить покладатись на те, що в нього є: досвід, знання, інтуїцію, людяність.

Коли дитина вагою 500 грамів бере перший подих – це не лише фізіологія. Це зусилля десятків людей. Це зосередження, яке важко уявити поза неонатальною палатою. І це – відповідальність, яку не можна делегувати.

Рішення припинити інтенсивну терапію – одне з найтяжчих. І жодна інструкція не допоможе сказати правильні слова. Бо їх просто немає. Є тільки присутність.

І саме вона – присутність – формує основу медицини. Не техніка. Не протокол. А здатність бути поруч у момент, коли життя балансує на межі.

Ця праця – не про статистику. Не про технології. Це про досвід. Про запахи реанімації. Про тишу, в якій мати чекає. Про слова, яких іноді не треба.

Бо медицина починається не з формули. Вона починається з того, хто поруч. І саме це визначає – ким ми є насправді.

Передчасні пологи – це виклик. Але якщо ми зможемо витримати цей виклик людяно – ми ще маємо шанс. І не лише на порятунок життя, а й на збереження його гідності.

У клінічній практиці часто виникає запитання: чи можемо ми справді передбачити дуже ранні передчасні пологи? І якщо так – то як? За якими маркерами? За якими ознаками? Медицина намагається вловити сигнали: укорочення шийки матки, позитивний фібронектин, інтерлейкіни у навколоплідних водах. Але все це – лише фрагменти мозаїки.

Передчасні пологи – це не вирок, а наслідок. Наслідок складної взаємодії факторів, більшість з яких ще лишаються за межами нашого повного розуміння. Ми навчилися вимірювати гормони і генетичні профілі, але не навчилися пояснювати, чому саме ця жінка, саме зараз, саме з цією дитиною – переходить межу.

Є жінки з ідеальними аналізами, без скарг, без жодних ознак ризику – які народжують на 25 тижні. І є ті, що мають кілька факторів ризику, а доносять до 39. Це ще раз підтверджує: не існує універсального алгоритму.

Саме тому підхід до таких ситуацій має бути персоналізованим. Кожна історія – окрема. Кожна вагітність – особлива. І завдання лікаря – не просто застосувати знання, а відчутти контекст. Побачити не лише клінічну картину, а й людину за нею.

Знання про запальні механізми, роль імунної відповіді, мікробіом і функціональні особливості шийки матки – усе це критично важливо. Але ще важливіше – розуміння, що перед нами не протокол, а жінка, що чекає на дитину. Або вже – боїться за неї.

І саме в цей момент наша мова, наші жести, наша присутність мають значення не менше, ніж дексаметазон або токолітики. Бо вони – про довіру. А довіра – це те, на чому тримається весь акушерський світ.

Коли ми говоримо про стратегії ведення вагітності з ризиком передчасних пологів, ми оперуємо поняттями «індивідуалізованого підходу», «клінічного маршруту», «інтердисциплінарної взаємодії». Усе це – правильно. Але на практиці це зводиться до одного: бути поруч. Вчасно. Не пізно. Не зайво.

В таких випадках важливою дією є не втручання, а спостереження. Не призначення, а пояснення. Не дія, а емпатія. У складному балансі між невтручанням і надмірною активністю саме досвід формує межу.

Кожен лікар, що працює з такими пацієнтками, має власну колекцію історій. Тих, що завершилися успішно – і тих, про які хо-

четься забути. Але саме вони і формують професійний стрижень. Бо знання без досвіду – це абстракція. А досвід без людяності – це рутинність.

Ми вчимося не лише у підручників. Ми вчимося у жінок. У їх терпінні, у їх сльозах, у їх рішенні залишатись сильними, коли все летить шкереберть. І саме тому кожна історія має значення. Бо це – не просто клінічний випадок. Це – людське життя в найвразливіший момент.

Не менш важливим є і питання комунікації в команді. В ситуації, де жінка опинилась на межі передчасних пологів, працює не один лікар. Це – консилиум. Акушер-гінеколог, неонатолог, анестезіолог, іноді – психолог. І дуже важливо, щоби ці люди говорили між собою однією мовою. Не лише професійною – людською.

Коли команда має спільне бачення, тоді і пацієнтка відчуває себе захищеною, адже саме розгубленість лікарів породжує тривогу. А узгодженість навпаки створює відчуття контролю, навіть у неконтрольованій ситуації.

Відділення патології вагітності, де проводять такі випадки, має бути не просто лікарняною установою, а простором підтримки. Тут усе має працювати на зниження тривожності: інтер'єр, освітлення, персонал, доступність інформації.

Жінка, яка має загрозу пологів у терміні 23–26 тижнів, живе в особливому режимі. Вона не знає, чого чекати. Вона гуглить кожен симптом. Вона читає форуми, часто – страшні. І якщо ми не дамо їй якісної, чіткої, людської інформації – вона залишиться наодинці з панікою.

Саме тому пояснення, розмова, залучення до процесу прийняття рішень – не опції, а обов'язкові елементи якісної медичної допомоги. Це не займає багато часу, але змінює все.

Інформована згода – це не лише підпис. Це розмова. Це пояснення ризиків. Це відповідь на запитання. Це чесність. Жінка має право знати, що відбувається. І має право на надію – але не хибну.

Ми не можемо гарантувати результат. Але ми можемо гарантувати турботу. Іноді цього достатньо, а часом – це єдине, що ми можемо. Але якщо робити це щиро, з повагою – це змінює досвід. І змінює ставлення до медицини.

Дуже ранні передчасні пологи – це випробування не лише для тіла, а й для духу. І для медичної системи. Вони показують, наскільки ми готові до невизначеності. Насільки ми гнучкі, людяні, включені.

Цей розділ – не лише вступ до теми. Це спроба окреслити емоційний, етичний і професійний контекст. Той ґрунт, на якому ми зможемо будувати далі: говорити про патогенез, діагностику, стратегії ведення. Але ніколи не забуваючи: у центрі завжди – людина.

Бо врешті-решт саме це і є суть медицини. Не контроль над природою. А турбота про тих, хто опинився у її найвразливішому вимірі.

Передчасні пологи як клінічне поняття почали активно вивчатися ще на початку XX століття, коли зросла кількість міських пологів і вперше з'явилася можливість систематичного спостереження за жінками у гестації. Спершу дослідники зосереджувались переважно на факторі маси тіла новонародженого як прогностичному критерію виживання, оскільки технологічних засобів для оцінки гестаційного віку не було.

У 1960–1970-х роках з появою ультразвукової діагностики почалося поступове переосмислення понять «недоношеність» та «маловаговість». У медичній літературі чітко розмежували дітей з малою вагою для гестаційного віку (small for gestational age- SGA) та дітей, які народились передчасно, що заклало підґрунтя для цілісного підходу до патогенезу передчасних пологів.

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), недоношеність є провідною причиною неонатальної смертності у світі. Щороку фіксується понад 15 мільйонів передчасних народжень, з яких близько 1 мільйона закінчуються летально протягом

перших 28 днів життя. Частка дуже ранніх передчасних пологів (менше 28 тижнів гестації) становить приблизно 5–7% від загальної кількості передчасних пологів, однак вони обумовлюють понад 40% неонатальних втрат.

У країнах з високим рівнем розвитку медицини спостерігається зниження неонатальної смертності навіть серед дітей, народжених на межі життєздатності (22–25 тижнів), що стало можливим завдяки впровадженню сучасних стратегій антенатального догляду, застосуванню глюкокортикоїдів, сурфактантної терапії, контролю інфекцій та ретельного перинатального моніторингу.

У сучасній клінічній практиці передчасні пологи поділяються за термінами гестації на пізні (34–36 тижнів), ранні (28–33 тижні) та дуже ранні (менше 28 тижнів). Такий поділ дозволяє краще прогнозувати перебіг неонатального періоду та формувати відповідну тактику медичного супроводу. Дуже ранні передчасні пологи (дРПП) мають найбільший рівень ризику ускладнень та летальності.

В Україні частота передчасних пологів у середньому становить 5,1–6,3%, понад 0,6% від загальної кількості пологів – це дРПП. Проблема ускладнюється нерівномірністю доступу до високоспеціалізованої допомоги та відсутністю уніфікованих клінічних маршрутів у регіонах. Особливо складною є ситуація у випадках, коли пологи відбуваються поза межами перинатального центру III рівня через відсутність змоги транспортування вагітної.

За етіологією передчасні пологи класифікують на спонтанні (виникають без явних медичних втручань) та ятрогенні (зумовлені медичними показаннями – прееклампсія, затримка росту плода, кровотеча тощо). Саме спонтанні дРПП є найбільш складними для прогнозування та профілактики, оскільки часто розвиваються без очевидних продромальних симптомів.

дРПП – це не лише медичне явище, а й соціальний виклик. Народження дитини в терміні 23–27 тижнів вимагає мобілізації значних ресурсів родини, медичної системи та суспільства загалом.

Окрім безпосередніх клінічних ризиків, це подія з високим психоемоційним навантаженням на матір, батька, родину.

Дослідження показують, що понад 60% жінок, які пережили передчасні пологи у терміні менше 28 тижнів, мають ознаки посттравматичного стресового розладу, тривожності або депресії. Ізолюваність, провина, страх за майбутнє дитини – ці почуття часто залишаються непоміченими медичною командою, особливо в системах, де відсутня обов'язкова психологічна підтримка.

Крім того, народження недоношеної дитини змінює соціальну динаміку в родині. Часто один із батьків змушений тимчасово залишити роботу, щоб забезпечити догляд. Високий рівень витрат на спеціалізоване харчування, ліки, реабілітаційні послуги створює додатковий тягар. У країнах з розвинутою системою соціальної підтримки ці фактори частково компенсуються державними програмами, однак в Україні така допомога є обмеженою або фрагментованою.

Окрему увагу слід приділити етичним аспектам, що супроводжують дРПП. Коли дитина народжується на межі життєздатності, виникає питання прийняття рішень щодо інтенсивної терапії, її тривалості та меж виправданості втручань. У багатьох випадках ці рішення приймаються в умовах невизначеності та під тиском родини або соціального оточення.

Законодавство України визначає критерії живонародження на основі рекомендацій ВООЗ, однак питання, пов'язані з припиненням інтенсивної терапії у випадках тяжких прогнозів, залишаються малорегламентованими. Відсутність чітких настанов унеможливорює єдиний підхід до таких ситуацій і створює додаткову емоційну напругу в команді лікарів. Тому розробка клінічних протоколів, що враховують як медичні, так і етичні чинники, є актуальним завданням охорони здоров'я.

Останні роки стали визначальними у вивченні патогенезу передчасних пологів, зокрема – дуже ранніх. Генетичне секвенування, аналіз мікробіому, визначення рівнів прозапальних цитокінів

і системної імунної реактивності дозволили виділити нові мішені для діагностики та втручання.

Роль мікробіому піхви, шийки матки та плаценти стала предметом численних досліджень. З'ясовано, що дисбіоз або домінування певних умовно-патогенних мікроорганізмів корелює з підвищеним ризиком дРПП. Це відкриває можливість для використання мікробіомних профілів як біомаркерів прогнозу ризику.

Дослідження імунологічного профілю вагітної, включаючи поляризацію Т-клітинних відповідей, рівень IL-6, IL-8, TNF- α , а також активацію Toll-подібних рецепторів, дало підстави припускати, що дРПП можуть бути наслідком системного запального фенотипу, іноді ще до настання клінічних ознак.

З урахуванням множинності механізмів запуску дРПП сучасна медицина дедалі частіше звертається до концепції персоналізованого підходу. Це означає не лише використання даних про анамнез, але й глибоке фенотипування вагітної на підставі гормональних, метаболічних, імунологічних біомаркерів.

У деяких клініках світу вже застосовуються алгоритми штучного інтелекту для аналізу великої кількості змінних та прогнозування ризику дРПП. Такі інструменти потребують валідазації, але демонструють високий потенціал для адаптивного планування ведення вагітності.

Нарешті, особливу роль у подоланні наслідків дРПП відіграє мультидисциплінарний підхід. Це не лише акушер-гінеколог, а й неонатолог, психолог, соціальний працівник, а в окремих випадках – юрист або біоетик. Злагоджені дії учасників команди дозволяють не тільки продовжити вагітність або врятувати новонародженого, а й забезпечити підтримку родині на всіх етапах цього виклику.

Таким чином, дРПП – це не лише клінічна подія, а складна багаторівнева система викликів, що вимагає інтеграції знань, навичок і людяності. І саме в здатності медицини відповісти на цей виклик – не лише порятунок життя, а й збереження гідності людини.

У клінічній практиці можна виділити декілька типових сценаріїв

розвитку дРПП. Один із них – малосимптомний початок з подальшою стрімкою активізацією пологової діяльності. У таких випадках шийка матки може вкорочуватись майже непомітно для жінки, без болю чи відчуття тиску.

Інший сценарій – розвиток клінічної картини на фоні латентного інфекційного процесу. У цих випадках бактеріальний вагіноз, хламідіоз, уреоплазмоз чи навіть субклінічний пієлонефрит можуть виступати тригерами активації системної запальної відповіді, яка в подальшому призводить до вивільнення простагландинів та розм'якшення шийки матки.

Третій варіант – передчасний допологовий розрив плодових оболонок (ПДРПО) без активної пологової діяльності. У таких ситуаціях лікарі часто постають перед вибором: пролонгувати вагітність із ризиком інфекції або ініціювати розродження заради зниження материнських ускладнень. Рішення ухвалюється з урахуванням терміну, стану плода, маркерів запалення та загального стану пацієнтки.

У країнах із високим рівнем розвитку медицини (США, Канада, Швеція, Японія) передчасні пологи в терміни менше 28 тижнів вважаються високоризикованою ситуацією, що потребує негайного мультидисциплінарного втручання. Основні акценти робляться на ранньому скринінгу (довжина шийки, фібрoneктин), профілактичному призначенні прогестерону, можливості цервікального серкляжу або встановлення пессарію.

У Великобританії Національна система охорони здоров'я та турботи (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) рекомендує розглядати госпіталізацію при довжині шийки менше 25 мм до 24 тижнів гестації, навіть за відсутності симптомів. У США активно застосовуються індивідуалізовані протоколи з використанням підказок штучного інтелекту у великих медичних центрах.

У країнах із середнім рівнем доходу (Україна, Польща, Болгарія) впровадження таких підходів ускладнюється недостатньою доступністю скринінгових інструментів, обмеженим доступом до

лабораторних маркерів (IL-6, IL-8, фібрoneктин) та нерівномірною якістю неонатального догляду. Саме тому місцеві клінічні протоколи часто спираються на клінічну настороженість і досвід лікаря, а не лише на інструментальні показники.

Передчасні пологи, особливо дуже ранні, піднімають глибокі філософські питання: що таке початок життя? чи можемо ми вважати життєздатність критерієм повноцінності? де межа між лікуванням і втручанням у природний хід подій?

Психоемоційний стан жінки, яка зіткнулась із дРПП, значно відрізняється від типового перебігу вагітності. У ситуації дРПП емоційна реакція часто є гострою, іноді травматичною: шок, паніка, почуття провини, страх за дитину, почуття ізоляції.

У багатьох дослідженнях описано розвиток посттравматичного стресового розладу матерів дітей, народжених на терміні до 28 тижнів. Фактори ризику – відсутність інформації, травматичний досвід реанімаційного етапу, розлука з дитиною, відсутність підтримки. Завдання медичної команди полягає в тому, щоб враховувати це, та не лише інформувати, а й забезпечити психологічний супровід.

Досвід жінок, які народили у терміні 22–27 тижнів, часто залишається поза увагою науки. Проте в аналітичних інтерв'ю та опитуваннях повторюються спільні теми: втрата контролю, глибока тривога, емоційна ізоляція, страх зробити щось «не так».

Матері розповідають про те, як змінювалось сприйняття власного тіла – з джерела життя на об'єкт клінічних втручань. Багато хто описує почуття «зради тілом»: «я не змогла захистити дитину». І тут особлива роль належить емпатії лікаря: не лише медична допомога, а сама його присутність та залученість стає терапією.

Інша поширена тема – нова ідентичність: матері недоношеної дитини часто відчують себе не в «звичайному» материнстві, а в паралельному світі, де все визначається показниками життєвих функцій, медичними термінами, щоденною боротьбою. Це материнство – інтенсивне, драматичне, героїчне. І потребує окремої мови підтримки та визнання.

У Франції впроваджено концепцію «Programme Naître et Grandir», яка передбачає безперервний супровід жінок із ризиком дРПП – від моменту госпіталізації до 2 років життя дитини. Це включає медичну, психологічну, логопедичну, соціальну підтримку. Ключова роль належить координатору – акушерці або соціальному працівнику.

У Канаді клініки жіночого здоров'я співпрацюють із центрами перинатального стресу. Матері з груп ризику отримують психотерапевтичну допомогу ще до пологів. Після народження дитини – спеціальні неонатальні відділення дозволяють матері бути поруч, при наданні реанімаційних заходів, при штучній вентиляції легень (ШВЛ) та інших інвазивних втручаннях.

У Нідерландах створено платформу сімейного партнерства у неонатології: родина – активний учасник медичного процесу. Батьків навчають догляду, надають окремі приміщення, активно залучають у клінічні обговорення. Це підвищує не лише виживання, а й рівень довіри та емоційної адаптації. Такі практики є прикладом інтегрованого гуманістичного підходу.

Погляди на передчасні пологи впродовж історії змінювались кардинально. У давньогрецькій медицині Гіппократівського періоду передчасні пологи вважались «невдалим виверженням плодів», що свідчить про прирівнювання процесу до сільськогосподарських метафор. Роль жінки – пасивна, лікування – обмежене.

У середньовіччі передчасне народження часто асоціювалось із містичними впливами або «божим задумом». Лікування майже не застосовувалось, а виживання таких дітей вважалось чудом. І лише у XX столітті, з появою інкубаторів, антибіотиків та розуміння ролі гестаційного віку, медицина почала розглядати недоношеність як проблему, яку можна профілактувати та лікувати.

У 1970–1980-х роках акценти зміщуються: описано принцип стероїдної профілактики та з'являються перші препарати для неї, формується неонатологія як окрема спеціальність. У XXI столітті ми вже говоримо про персоналізовану медицину, біомаркери, генетич-

ну предикцію. Проте за всіма технологіями залишається незмінним – потреба жінки в підтримці й розумінні.

Коли лікарі стикаються з ситуацією народження дитини вагою 480 г на 22 тижні гестації – рішення про початок чи припинення інтенсивної терапії не може бути лише медичним. Це етичний вибір. З одного боку – шанс на життя. З іншого – імовірність тяжкої інвалідизації, страждання, моральні й економічні наслідки для родини.

У багатьох країнах існують етичні комітети, що допомагають ухвалювати подібні рішення. Проте найчастіше лікар залишається сам на сам із батьками – і з власною совістю. У таких ситуаціях важливо не тільки «що робити», а й «як це зробити». Як повідомити? Як підтримати? Як бути чесним і водночас не знищити надію?

Деякі школи етики наполягають на пріоритеті якості життя над його тривалістю. Інші – на безумовній цінності кожного людського життя. Цей баланс – між біоетикою і гуманізмом – постійно рухається, і лікар щодня стоїть на межі між цими підходами.

Робота з вагітностями високого ризику – це не лише інтелектуальний виклик, а й глибоке емоційне навантаження. Щоденна взаємодія зі страхом, болем, втратами, тривогою породжує виснаження. У лікарів виникає синдром професійного вигорання – стан, що поєднує емоційну апатію, втрату сенсу, дратівливість і цинізм.

Особливо ризиковані ситуації, коли за короткий період фахівець стикається з кількома драматичними випадками – смертю дитини, ускладненнями у матері, етичними конфліктами з родиною. Підтримка колег, системні заходи з профілактики вигорання, супервізії – усе це рідко впроваджується на практиці, але вкрай необхідне для збереження емоційної стійкості персоналу.

Нам слід пам'ятати: медики – не роботи. Вони також мають право на втому, сумніви, розгубленість. І система, яка піклується про пацієнта, повинна так само піклуватись про тих, хто його лікує.

Передчасні пологи не лише змінюють життя матері, а й глибоко

впливають на сімейну динаміку. Батько, який нерідко перебуває в тіні перинатальної події, також переживає емоційний стрес: страх, безсилля, вина. У деяких випадках такі події укріплюють зв'язок пари. У інших – навпаки, провокують розриви.

Дослідження показують, що комунікація між партнерами в період госпіталізації і після народження дитини є критично важливою для емоційної адаптації. Спільна участь у догляді, доступ до інформації, можливість бути поруч із дитиною – усе це сприяє створенню єдиної підтримувальної системи в межах родини.

Окремої уваги заслуговує фізичне середовище, в якому відбувається процес лікування. Дизайн перинатального відділення – це не лише архітектурне рішення, а й чинник емоційної безпеки. Пацієнтки часто зазначають, що відчують себе в пастці, якщо приміщення є темним, зачиненим, без доступу до світла.

Європейські рекомендації щодо дизайну відділень для догляду за недоношеними дітьми включають: індивідуальні палати для родин, тишу, змінне освітлення, відсутність надмірних сигналів. Це створює середовище, яке не поглиблює стрес, а навпаки – сприяє адаптації і взаємодії матері з дитиною.

Наріжним каменем успішного ведення ситуацій дРПП є комунікація. Висока напруженість, страх і невизначеність роблять будь-яке слово лікаря критично важливим. Формулювання, тон, пауза – усе має значення. Лікареві важливо знати, як говорити про ризики, не руйнуючи надії.

Практика показує, що найкращі результати спостерігаються у тих команд, де створено модель спільного ухвалення рішень (*shared decision making*). Коли жінка та її партнер є співучасниками процесу, мають доступ до повної інформації, можуть ставити запитання і бути почутими, рівень стресу зменшується, а довіра до медичної системи зростає.

За даними ВООЗ, щороку у світі народжується понад 15 мільйонів недоношених дітей, з яких близько 5% – у терміні гестації мен-

ше 28 тижнів. Це приблизно 750 000 дітей щороку, які перебувають у зоні дуже високого перинатального ризику.

У країнах з високим рівнем доходів, таких як Японія, Швеція, Німеччина, виживаність дітей, народжених на 24 тижні, сягає 60–80%. У той час як у країнах з низьким рівнем ресурсів вона становить менш як 10%. Такий дисбаланс чітко демонструє: дРПП – не лише медична, а й соціальна проблема.

Аналіз причин дРПП вказує, що у 30–35% випадків вони мають інфекційний або запальний генез, у 20% – пов’язані з цервікальною недостатністю, у 15% – з багатоплідною вагітністю, і лише у близько 10% мають чіткий ятрогенний компонент. У решті випадків причина залишається неясною.

Це підкреслює потребу в подальших дослідженнях молекулярних механізмів запуску пологової активності. Вивчення ролі вродженого імунітету, експресії Toll-like рецепторів, зміни мікробіому шийки матки та навколоплідних оболонок є ключовим напрямом сучасної науки.

Розуміння природи дРПП, як і її менеджмент, вимагають міждисциплінарного підходу – від молекулярної біології до психології, від неонатології до етики. Це явище, яке не піддається повній стандартизації. І саме тому кожен клінічний випадок – це не лише прояв хвороби, а й унікальна історія, яка потребує людяного прочитання.

Наша здатність запобігти або вплинути на розвиток передчасних пологів буде залежати не лише від технічних досягнень, а й від того, наскільки ми зможемо зберегти центр уваги – людину. Не лише пацієнта, а й лікаря. Бо лише тоді медицина дійсно матиме сенс – не як система знань, а як простір співчуття.

Саме таким питанням, на межі акушерства та неонатології, медицини та людяності, етики та юрисприденції присвячено цю монографію.

РОЗДІЛ 1

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРОДЖЕННЯ

Коли лікарі стикаються з випадком дРПП – скажімо, у 24 або 25 тижнів – найперше виникає відчуття: щось пішло не за планом. І не просто не за клінічним протоколом, а поза межами звичної логіки, ніби тіло вирішило щось саме по собі. Усе виглядало спокійно, результати аналізів не свідчили про відхилення, шийка матки – ще допустимої довжини. І раптом – пологи. Без очевидної причини, без чіткого сигналу. Така ситуація часто залишає відчуття безпорадності. Бо вагітність – це не проста математика. Це не рівняння з одним невідомим. Вона – складна, динамічна, біологічно інтуїтивна система. І якщо придивитися уважніше, стає зрозуміло: одним із найделікатніших механізмів у цій системі є імунний баланс. Не жорсткий контроль, не сувора заборона, а саме баланс – тонкий, вразливий, як тиша перед бурею.

Колись у підручниках писали: імунітет матері під час вагітності ніби «вимикається». Організм «закриває очі» на плід, щоби не відторгнути його як чужорідне тіло. Ідея була красива, але – як з'ясувалося – не зовсім точна. Сучасна наука довела: імунна система вагітної жінки не спить. Вона працює – гнучко, активно, вибірково та особливо. І головне її завдання – не знищити, а зберегти баланс між прийняттям і захистом.

Під час нормальної вагітності цей баланс динамічно змінюється. На початку – імунна активність підвищується: ембріон імплантується в ендометрій, і цей процес супроводжується локальним запаленням, схожим на мікротравму. Потім – період стабільності, коли переважає протизапальний фон. І вже ближче до пологів знову ак-

тивізуються прозапальні механізми – бо власне пологи є фізіологічним запальним процесом.

Але бувають ситуації, коли цей сценарій порушується. Запальний сигнал з'являється занадто рано. Не у 38–39 тижнів, а у 25. Не як завершальний акорд, а як передчасна тривога. І тут у гру вступає імунна система – не як союзник, а як тригер, який випадково запускає каскад подій, що завершуються передчасними пологами.

Щоби зрозуміти, як імунна система може передчасно "вмикати" пологи, варто згадати про особливий її елемент – ***Toll-подібні рецептори***, або TLR. Вони – як тривожні кнопки, розташовані в різних клітинах нашого організму. Їхнє завдання – розпізнати небезпеку. І не лише у вигляді вірусів чи бактерій. Іноді достатньо простої присутності молекул, що виникають при стресі, некрозі чи гіпоксії – їх називають ***DAMP-сигналами***.

TLR4 – один із таких рецепторів – реагує і на бактеріальні компоненти, і на молекули, які утворюються в пошкоджених тканинах. Коли він активується, запускається хімічний каскад: виділяються прозапальні інтерлейкіни (IL): ***IL-1β***, ***TNF-α***, активується фактор транскрипції ***NF-κB***, і – ключовий момент – ***інфламасома NLRP3***. Це вже не просто реакція. Це справжній внутрішньоклітинний "вибух" – з вивільненням прозапальних цитокінів, які змінюють поведінку матки, шийки матки та оболонки.

Ось як усе може виглядати на клітинному рівні: активується інфламасома – включається ***каспаза-1***, яка перетворює попередник ***IL-1β*** на його активну форму – і далі хвиля запалення. Це не абстракція. Це конкретне зниження щільності цервікального матриксу, підвищення чутливості міометрія до окситоцину, поступова «здача позицій» – втрата еластичності амніотичними оболонками. І якщо це все відбувається у 26 тижнів – результат не забариться.

Важливо, що такий запальний каскад не завжди запускається через реальну інфекцію. Все частіше мова йде про ***стерильне запалення*** – ситуацію, коли мікроорганізмів немає, але імунна

система вже у бойовій готовності. Це змінює наше уявлення про можливості діагностики. Відсутність бактерій у навколоплодових водах – ще не гарантія спокою.

Фактично, запальний сигнал у багатьох випадках є **асимптоматичним**. Немає температури, лейкоцитозу чи підвищеного вмісту С-реактивного протеїну (CRP). Але вже змінюється шийка матки. Уже зростає концентрація IL-6 у водах. І вже дозрівають фетальні легені – раніше, ніж слід було б. Бо плід, у свою чергу, не лишається осторонь.

Багато років поспіль медична наука розглядала плід як пасивного «спостерігача» – мовляв, усі ключові процеси контролює організм матері, а дитина в утробі просто приймає ці рішення. Але тепер усе частіше звучить інше бачення: **плід не лише слухає, а й говорить. Іноді – досить голосно.**

Імунна система дитини починає розвиватися ще на ранніх термінах. До другого триместру вона вже має цілком працездатні елементи: **моноцити, макрофаги, дендритні клітини** – усі вони здатні до синтезу прозапальних цитокінів. І коли щось порушує внутрішньоутробний спокій – будь то інфекція, гіпоксія або навіть метаболічний стрес – **фетальні тканини можуть активувати свою відповідь.**

Це явище має назву **FIRS** – Fetal Inflammatory Response Syndrome – **фетальний запальний синдром**. Його суть проста: плід починає виділяти **IL-6, G-CSF, IL-8**, що, у свою чергу, впливає на стан матки та оболонки. Це не просто біомаркери – це **активні молекули**, які можуть пришвидшити дозрівання легень, підвищити чутливість міометрія, підготувати дитину до народження. Проблема в тому, що «готовність» формується в умовах небезпеки – і тому її наслідки часто мають ціну: **ушкодження білої речовини мозку, порушення нейророзвитку, неонатальний сепсис.**

Ще один важливий елемент імунного пазлу – **співвідношення між Т-хелперами (Th17) і регуляторними Т-лімфоцитами (Treg-клітинами)**. Ці лімфоцити – як дві сторони медалі. **Th17** –

це «бойова» лінія, що запускає запалення через **IL-17**, підвищує інфільтрацію нейтрофілів, стимулює руйнування матриксу. А **Treg** навпаки: гальмують запалення, зберігають толерантність, утримують систему в рівновазі.

У жінок із підвищеним ризиком передчасних пологів дослідження показали **зсув у бік Th17-активності**, особливо в шийці матки й децидуальній оболонці. І якщо одночасно зростає IL-17 і знижується функціональність Treg – з'являється запальна модель, яка не залишає системі часу на відновлення. Це – як розгойданий маятник, який уже не зупинити без зовнішнього втручання.

У вступі ми вже згадували про інфламасоми – особливі сигнальні комплекси, що працюють у клітині як внутрішня тривожна система. Варто зупинитись на них детальніше, бо саме вони відіграють ключову роль у запуску передчасних пологів – особливо в ситуаціях, коли **відсутня інфекція**, але запальна відповідь усе ж виникає.

Найвідоміша з них – **NLRP3-інфламасома**. Її активація відбувається за кількох умов: коли в клітину надходять сигнали про пошкодження, гіпоксію, окисний стрес або наявність патогенів. Після цього вмикається **каспаза-1**, яка запускає каскад: неактивний **про-IL-1 β** перетворюється на активну форму, і у міжклітинний простір вивільняється ціла хвиля цитокінів.

На перший погляд – це логічна захисна реакція. Але в контексті вагітності вона надто чутлива. **Інфламасоми можуть активуватись навіть без інфекції**. І тоді ми маємо справу з так званим **стерильним запаленням**. Це нове поняття, але воно швидко стало одним з головних викликів для акушерства.

У чому особливість стерильного запалення? Його не можна «побачити» звичайними методами: бактеріальний посів – негативний, температура – в нормі, лейкоцити – в межах. Але коли ми досліджуємо навколоплодові води – там високий рівень **IL-6**, **IL-8**, **TNF- α** . Це і є відповідь імунної системи на небезпеку, якої, формально, немає.

Відомо, що до 30% випадків **ПДРПО** мають стерильне походження. Жінка не має симптомів інфекції, але процес уже йде – шийка вкорочується, оболонки стають крихкими, матка готується до скорочень. І коли все завершується передчасними пологам – стає пізно щось змінювати.

Звідси – ключовий клінічний висновок: **відсутність інфекції – не означає відсутність запалення**. Інакше кажучи, негативний результат бактеріологічного дослідження – **ще не значить, що все добре**. Лікареві доводиться враховувати не лише лабораторні параметри, а й загальну динаміку, клінічну картину, навіть інтуїцію, засновану на досвіді.

Одне з найскладніших для клініциста завдань – **вчасно розпізнати запальний процес**, що йде «у тіні». Симптомів немає, аналізи в межах норми, УЗД – без особливих змін. Але в цей самий час у материнському організмі вже відбуваються мікроподії, які через кілька днів або навіть годин переростуть у **передчасні пологи**.

Один із таких парадоксів – **нестабільність біомаркерів**. Причому, у двох пацієнток із укороченою шийкою матки та позитивним фібрoneктиновим тестом – абсолютно різні імунні профілі. В однієї – стабільний рівень **IL-10**, у іншої – підвищений **IL-6**. Хоча з погляду стандартних клінічних протоколів обидві мають однаковий прогноз, досвідчений лікар уже бачить різницю: **саме друга, найімовірніше, народить раніше**.

Це наштовхує на думку: **ми маємо справу з багаторівневою системою**, де симптоми з'являються вже після активації патогенетичних механізмів. Іншими словами – **коли видно клініку, процес уже запущений**. Тому для дійсно ефективного втручання потрібно змістити фокус на доклінічні етапи.

Звідси логічне питання: **чи можливо запобігти дРПП, втрутившись у запальний каскад ще до появи симптомів?** І чи може сучасна медицина це зробити без шкоди для матері та плода?

Спроби вплинути на імунну відповідь при загрозі передчасних пологів уже були – і деякі з них дали **надзвичайно перспективні**

результати. Наприклад, **антагоністи IL-1 β** або блокатори **TLR-4** показали ефективність у тваринних моделях. Деякі групи вивчають **низькодозову глюкокортикоїдну терапію**, яка не придушує імунітет повністю, а лише зменшує надмірну активацію.

Але поки що це – лише перші кроки. У реальній клініці ми покладаємося на більш перевірені засоби – наприклад, **антенатальні стероїди**, які пришвидшують дозрівання легень. Вони дійсно ефективні, але лише за чітко окресленого вікна – зазвичай між 24 та 34 тижнями. І навіть тут все не так просто.

Більшість експертів погоджуються: **майбутнє – не в загальному придушенні запалення, а в його тонкому регулюванні.** Умовно кажучи, замість того щоб «глушити» імунну відповідь, потрібно навчитися **балансувати її – м'яко, таргетно, персоналізовано.** І в цьому контексті величезне значення мають саме імунні маркери: без них ми не зможемо обрати правильну тактику.

Можливо, найцікавіше питання, яке сьогодні починає звучати в колі дослідників і клініцистів: **чи зможемо ми передбачити передчасні пологи ще до того, як вони почнуться – не за симптомами, а за імунним «почерком» жінки?**

Уявімо, що кожна вагітна проходить не лише УЗД, а й **імунне картування.** В ньому – співвідношення **Th1/Th2**, активність **Treg**, рівень **IL-6**, підписи мікробіому, профіль активації **Toll-рецепторів.** Це – як своєрідна карта запальної вразливості. І вже на її основі можна побудувати **персональну програму профілактики:** комусь – прогестерон, комусь – пробіотики, комусь – локальну протизапальну терапію.

На сьогодні це звучить як наукова фантастика, але – **не зовсім.** Ініціативи, подібні до цієї, вже стартували в рамках невеликих когортних досліджень. Зібрані біозразки, машинне навчання, мультиомні підходи – усе це в перспективі дозволить нам **бачити ризики раніше, ніж вони встигають проявитись клінічно.**

І все ж, говорячи про імунну систему, не варто зводити все до молекул. Бо є ще один чинник, який досі часто залишають осто-

ронь – **психоемоційний стан вагітної**. Здавалося б, як емоції пов’язані з пологами? Але дослідження доводять: **хронічний стрес, відчуття самотності, депресія активують НРА-вісь**, змінюють секрецію кортизолу, пригнічують Treg-активність. Усе це створює фон, на якому **система толерантності слабшає**, а ризик запалення – зростає.

Тому, коли лікар каже пацієнтці: «Ми поруч, ми контролюємо ситуацію» – це не лише підтримка, а **потенційно терапевтична дія**. Адже імунна система – не ізольований орган. Вона постійно взаємодіє з усіма рівнями: гормональним, нервовим, навіть емоційним.

Скажімо це мовою метафор. Якщо вся вагітність – це симфонія, то **гормони – струни, матка – ритм, нервова система – акомпанемент**. А імунна система? Вона – **диригент**. І саме від нього залежить, чи буде ця музика завершена гармонійною кодою, чи обірветься передчасно.

Що цікаво – і водночас складно – так це те, що ми не завжди маємо справу з чіткою і однозначною реакцією імунної системи. Більшість процесів, які, зрештою, завершуються передчасними пологами, розгортаються у напівтіні. Там, де ще немає яскраво вираженого клінічного запалення, але вже присутня «фонова напруга». Ця напруга часто ховається у мікрозмінах – у місцевих цитокінових сигналах, у незначних, але стабільних зрушеннях мікробіому, у відхиленнях балансу між регуляторними й ефекторними імунними клітинами.

І отут виникає важливе запитання: чи здатні ми сьогодні вловити цю передзапальну динаміку? Чи є в нашому арсеналі достатньо чутливих інструментів, які б дозволили вчасно виявити таке «мовчазне» запалення – до того, як воно увійде у клінічну фазу? Схоже, що лише частково. Сучасні дослідження вже звертають увагу на маркери типу sTNFR1, CXCL10, або активність плазматичних мікроРНК – але вони все ще далекі від широкого впровадження у клінічну практику.

Є ще один цікавий напрям – вивчення впливу нейроендокринної регуляції на імунну відповідь під час вагітності. Виявляється, що стрес – особливо хронічний – не просто змінює гормональний фон, а буквально «перепрошиває» реактивність імунної системи. При постійному впливі глюкокортикоїдів, рівень яких підвищується у відповідь на емоційне напруження, пригнічується активність Treg-клітин, зростає продукція IL-6, і навіть змінюється експресія Toll-подібних рецепторів у децидуї.

Що це означає на практиці? А те, що емоційне середовище, в якому перебуває вагітна, може мати реальні наслідки для її імунного статусу. Недарма деякі центри пренатальної медицини вводять психологічну підтримку як частину загального протоколу ведення вагітності з високим ризиком. Бо іноді коротка розмова з лікарем або фахівцем із підтримки робить більше, ніж чергова лабораторія.

Ще один пласт, про який варто говорити окремо, – **мікробіом**. Тривалий час він розглядався радше як супутній чинник – щось, що може іноді «зіграти роль», але не є центральним у патогенезі передчасних пологів. Проте з накопиченням даних з'ясувалося, що стан мікробіоти шийки матки, вагінального тракту, а, можливо, і плаценти – це не просто фоновий шум. Це – своєрідний імунний модератор, який щоденно і щогодинно впливає на те, як поводить-ся імунна система вагітної.

Наприклад, у жінок з **лактобацил-домінантною мікрофлорою** частота передчасних пологів значно нижча. У той же час наявність *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium nucleatum* чи інших анаеробів асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів у цервікальному секреті, зниженням локальної толерантності й активацією TLR-сигналіngu. Це вже не просто асоціація – це прямий імунний вплив, який може стати ланкою в патогенетичному ланцюгу дРПП.

До того ж, все частіше звучить припущення, що **плацента не є стерильним органом**, як довгий час вважалося. Молекулярні ме-

тоди – зокрема секвенування 16S рРНК – виявили наявність мікробного генетичного матеріалу у тканині плаценти навіть при відсутності явної інфекції. Що це означає? Можливо, існує певний фізіологічний мікробіом, який виконує регуляторні функції. А можливо – і це ще потребує перевірки – що таке «мікробне занурення» є першим кроком до субклінічного запального процесу.

У будь-якому випадку, втрата цього балансу – чи то через бактеріальний вагіноз, чи через необґрунтоване застосування антибіотиків – створює умови для передчасної активації імунної відповіді. Тому питання пробіотичної терапії, відновлення нормальної флори, навіть нутриційної підтримки як засобу модуляції мікробіому – виходить за межі простої профілактики дисбіозу. Це стає частиною імунної стратегії.

Ще одним важливим – і досі недостатньо вивченим – фактором є **взаємодія між гормональними й імунними системами**. Більшість дослідників погоджується: прогестерон – один із ключових гравців у підтримці вагітності, зокрема через свою здатність впливати на імунну відповідь. Проте ця взаємодія значно складніша, ніж просто “прогестерон пригнічує запалення”. Справа в тому, що прогестерон діє через кілька механізмів. Один із них – **індукція так званих прогестерон-індукованих блокуючих факторів (PIBF)**, які сприяють формуванню Th2-домінантної відповіді й водночас стримують активність НК-клітин. Але цей шлях працює ефективно лише тоді, коли рецепторна система до прогестерону збережена. І тут вступає в гру ще один шар – **епігенетичні регуляції**, які можуть змінювати експресію прогестеронового рецептора або функціональність сигнального каскаду.

Тобто, дві жінки з однаковим рівнем прогестерону в сироватці можуть мати зовсім різну імунну реактивність – просто тому, що у однієї з них рецепторна чутливість порушена, або сигнальні білки змінені під впливом стресу, гіпоксії, або навіть дієтичних чинників. А ми при цьому продовжуємо покладатися лише на рівень гормону в аналізах.

І це, на жаль, не поодинокий приклад. Те саме стосується **естрогенів**, які, як відомо, впливають на експресію Toll-рецепторів і регуляцію запальної відповіді. Зниження естрогенної стимуляції, особливо в умовах плацентарної недостатності, може зміщувати баланс в сторону Th1/Th17, послаблюючи дію Treg-клітин.

Ба більше – останні дослідження показують, що **метаболічні зміни під час вагітності** також мають імунну «віддачу». Наприклад, при гестаційному діабеті або ожирінні спостерігається підвищений рівень лейкотрієнів, IL-1 β та інших прозапальних медіаторів. А це означає, що навіть без інфекції чи явного запалення, сама метаболічна нестабільність може запускати іммунозалежні механізми дестабілізації вагітності.

Іншими словами, імунітет – це не ізольована система. Він реагує на всі сигнали – гормональні, нервові, метаболічні – і транслює їх у відповідь, яка може бути адаптивною... або патологічною.

Ми часто дивимось на імунну систему як на щось системне, зосереджуючись на плазматичних цитокінах, клітинному складі крові, або аналізах навколоплодових вод. Проте дуже багато критичних рішень – зокрема, коли розпочатись пологам, приймаються саме **на локальному рівні**. І тут на перший план виходить **шийка матки**, децидуальна тканина, мембрани – ті зони, де імунні клітини постійно «патрулюють», оцінюючи ситуацію на місці.

Особливе значення має **шийковий імунний бар'єр**, у якому у нормі присутні Т-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини й велика кількість муцину, що забезпечує слизову пробку. Вважається, що у жінок з передчасним дозріванням шийки цей бар'єр або порушується структурно (наприклад, за рахунок дефіциту колагену або ферментативної активності ММР), або змінюється імунний профіль – зокрема, підвищується локальна експресія IL-8, що сприяє нейтрофільній інфільтрації й тканинній деградації.

Так само **децидуальні макрофаги**, які у нормі виконують переважно регуляторну функцію (M-2 фенотип), можуть під впливом

інфекції або DAMP-сигналів змінити фенотип на M1 – прозапальний. Це не просто зміна маркерів, це – радикальна зміна поведінки клітини: починається продукція TNF- α , IL-1 β , стимуляція апоптозу трофобласту, і, зрештою, ініціація пологової активності.

Особливу роль відіграють **иНК-клітини**, які, незважаючи на свою назву (natural killers), у децидуальній тканині мають переважно підтримуючу функцію – вони сприяють ремоделюванню спіральних артерій і не є цитотоксичними. Проте при активації, наприклад, на тлі інфекції чи плацентарної ішемії, ці клітини змінюють свій профіль і можуть запускати запальні каскади.

Ці «локальні сторожі» часто першими отримують сигнал тривоги – і саме вони можуть або втримати систему в стані рівноваги, або ініціювати послідовність подій, що завершаться передчасним розродженням. Це пояснює, чому дослідження мазків із шийки матки, цервікального секрету, біоптатів оболонок часто дають більше інформації про наближення пологів, ніж загальні аналізи.

З огляду на це, стає зрозумілою необхідність розробки **локальних, таргетних терапевтичних підходів** – наприклад, супозиторіїв з імуномодуляторами, локальних гелів з пробіотичним чи протизапальним ефектом, або навіть клітинних продуктів на основі мезенхімальних стовбурових клітин для відновлення шийкового мікрооточення.

Що ми маємо на сьогодні? Досить чітке уявлення, що передчасне розродження – це не випадковий збій, а результат складного, багаторівневого процесу, у якому імунна система відіграє не другорядну, а провідну роль. Ми знаємо, що:

- Вагітність не супроводжується тотальним імунним пригніченням – навпаки, вона динамічно перебудовується;
- Порушення балансу між прозапальними і протизапальними сигналами – головний тригер передчасної активації пологового процесу;
- Th17/Treg-дисбаланс, активація інфламасом, зміни у функ-

ції Toll-рецепторів і фетальна запальна відповідь – ключові компоненти цього процесу;

- Мікробіом, гормони, метаболічні чинники й локальний імунітет шийки матки формують складну регуляторну мережу;
- Стерильне запалення – не виняток, а, можливо, частий сценарій у патогенезі дРПП.

Де залишаються прогалини? Ми досі не маємо універсальних біомаркерів, які могли б достовірно прогнозувати дРПП задовго до появи клінічних ознак. Ми не знаємо, як персоналізувати імунну профілактику, які мішені обирати для імунотерапії, та які інтервали безпечного втручання. Ми ще тільки вчимося «читати» імунний профіль жінки й плоду як прогностичну карту.

Що далі? Ймовірно, найближчим часом відбудеться зсув від стандартних протоколів до індивідуалізованих траєкторій. Імунний профіль – як частина великої системи материнсько-плодових взаємодій – стане ключем до вибору стратегії: від необхідності госпіталізації до вибору форми підтримки (гормональної, пробіотичної, імуномодуючої тощо). Це відкриває новий горизонт для акушерства – превентивного, адаптивного, гнучкого.

Але водночас, не можна забувати про головне: вагітність – не лише біологічна, а й *людська історія*. І жінка в центрі цієї історії – не просто носій імунної системи чи мішень для терапії. Її стрес, тривога, підтримка з боку медиків – це також фактори, що модулюють запальні процеси. Емпатія, довіра, своєчасне інформування – це не менш важливі «протизапальні засоби», ніж стероїди чи інгібітори цитокінів.

Підсумовуючи, можна сказати, що імунна система вагітної жінки – це не просто система захисту. Це платформа діалогу між матір'ю та плодом, між зовнішнім світом і внутрішньоутробним середовищем. І те, наскільки вдало цей діалог відбувається, визначає не лише терміни народження, а й якість старту нового життя.

Коли інфекція і запалення підсилюють одне одного

Одна з найважливіших рис патогенезу дРПП – це **взаємопідсилення інфекційних і неінфекційних шляхів запалення**. Наприклад, у випадках, коли бактеріальний агент потрапляє до децидуальної тканини, він може **активувати Toll-рецептори**, які вже до цього були «розігріті» через гіпоксію чи стрес. У таких умовах навіть мінімальне інфікування викликає **гіперреактивну відповідь**.

Більше того, **деякі DAMP-молекули самі по собі здатні посилювати чутливість до LPS (ліпополісахариду бактерій)**, тобто роблять клітини більш вразливими до навіть помірної бактеріальної присутності. Це називають **"сенсibiliзацією до запалення"** – стан, коли бар'єри вже ослаблені, а відповідь – непропорційно сильна.

У такий спосіб формується **патологічна петля**:

1. Стрес/гіпоксія → DAMP → активація Toll-рецепторів.
2. DAMP + бактеріальний тригер → гіперпродукція IL-1β.
3. Підвищення чутливості міометрія, деструкція оболонок, зниження бар'єрної функції.
4. Більше проникнення бактерій → більше запалення → пологи.

Ця модель добре пояснює випадки, коли, здавалося б, незначна інфекція (наприклад, легкий бактеріальний вагіноз) може завершитися катастрофічно ранніми пологамі – **організм уже був у стані підвищеної готовності**, і йому лишалось лише невелике зовнішнє втручання.

Тиха прелюдія до бурі: субклінічне запалення

Один із найзагадковіших аспектів запальної активації пологів – це те, що **запалення може тривати тижнями до появи перших симптомів**, і залишатися абсолютно безсимптомним. Це так зване **субклінічне або «тихе» запалення**, яке не викликає гарячки, не супроводжується боєм, ані характерними змінами загального

аналізу крові, але вже активно змінює тканини шийки матки, амніотичні оболонки та скоротливу активність матки.

Як це виглядає на практиці?

У жінки на амбулаторному огляді **нормальний загальний стан**, шийка матки – **трохи вкорочена**, але ще в межах допустимого. В аналізах – без змін. Але при ретельному обстеженні можна виявити:

- **високі рівні IL-6 або IL-8 у цервікальному слизу;**
- **локальну експресію ММР-9** – ферменту, що розщеплює компоненти матриксу і готує оболонки до розриву;
- **ознаки активації інфламасом у децидуальній тканині** (за біопсійним матеріалом, що не завжди доступно).

Через декілька днів або тижнів така пацієнтка раптово потрапляє до стаціонару з передчасними переймами або ПРПО. Це – типова картина «прогаяного моменту», коли запалення вже тривало, але залишалося непоміченим, бо не вкладалося в класичну інфекційну картину.

Цей тип запалення ще називають «стерильним» або асептичним хронічним запаленням. Воно є відповіддю не на інфекцію, а на:

- **гіпоксію** (на фоні порушеного плацентарного кровообігу),
- **окислювальний стрес** (як при антифосфоліпідному синдромі або прееклампсії)
- **механічне перенапруження матки** (наприклад, при багатоплідді або великій кількості навколоплодових вод).

І саме ці чинники можуть створювати **хибне враження спокою**, в той час як імунна система вже змінила свою поведінку – і готує тіло до пологів.

Чому ми цього не бачимо?

По-перше, **відсутність рутинної практики визначення**

локальних цитокінів у цервікальному або навколоплодовому середовищі.

По-друге, **брак чітких порогових значень**, при яких рівень IL-6 або ММР-9 вважається патологічним у вагітних – особливо в другому триместрі.

По-третє, **низька настороженість лікарів до стерильного запалення**, особливо у випадках відсутності інфекційної симптоматики.

Усе це разом призводить до ситуацій, коли пологи наступають «раптово», хоча насправді **організм давно перебував у стані запальної активації**.

Маркери «тихого» запалення: чи можемо ми їх помітити?

Якщо запалення може бути субклінічним, то чи маємо ми у своєму розпорядженні **надійні маркери**, які б вчасно сигналізували про загрозу передчасного запуску пологової діяльності?

На щастя, з кожним роком таких індикаторів стає більше. Вони поділяються на дві великі групи: **локальні (цервікальні, амніотичні) і системні (плазматичні)**. І хоча локальні мають вищу специфічність, вони менш зручні для рутинної практики.

1. Цервікальний IL-6 та IL-8

Ці два цитокіни – **ключові прозапальні медіатори**, що продукуються як материнськими, так і фетальними клітинами. У цервікальному секреті їхній підвищений рівень асоціюється:

- із **вкороченням шийки матки**,
- **підвищеною активністю простагландинів**,
- та **високим ризиком ПДРПО протягом наступних тижнів**.

Цінність у тому, що **аналіз цервікального слизу є відносно неінвазивним**, може виконуватись амбулаторно й повторно.

2. Фетальний фібронектин (fFN)

Цей глікопротеїн виконує роль своєрідного «біологічного

клею», що утримує децидуальну оболонку і хоріональний шар у зоні з'єднання. У нормі він не виявляється у піхвовому середовищі після 22 тижнів. Але **його поява в цервікальному секреті сигналізує про порушення цілісності матково-плацентарного з'єднання** – і часто передує передчасним пологам.

Його діагностична чутливість – близько 70%, але у поєднанні з ультразвуковою оцінкою шийки матки вона зростає майже до 90%.

3. Вагінальний мікробіом і *Lactobacillus depletion*

Найновіші дослідження доводять, що **дисбіоз вагінального мікробіому** – зокрема, зниження рівня *Lactobacillus crispatus* і зростання *Gardnerella*, *Atopobium* – є **незалежним фактором ризику дРПП**, навіть при відсутності клінічного вагінозу.

Існують надії, що **швидкі тести на бактеріальний склад піхви** дозволять у найближчому майбутньому скринувати жінок на предмет «імунової вразливості» ще в першому триместрі.

4. Системні біомаркери: CRP, IL-1 β , SAA

Хоча **C-реактивний білок (CRP)** часто використовується як загальний маркер запалення, його чутливість і специфічність у контексті дРПП обмежені.

Зростає інтерес до **сироваткових рівнів IL-1 β , sTREM-1, sCD14 і сироваткового амілоїду А (SAA)**, як потенційних більш чутливих предикторів. Але всі ці маркери поки що перебувають на стадії досліджень і не мають достатньої валідації.

Прогнозування передчасної пологової активності: чи можна скласти карту ризику?

Ідея створення моделі, яка б дозволяла **завчасно передбачити ризик дРПП**, базується на тому, що **жоден біомаркер сам по собі не є ідеальним**. Імунна активація – це складний, багатофакторний процес, який вимагає **синтетичного аналізу множинних даних**.

Як виглядає потенційна модель?

У найпростішому вигляді – *це алгоритм, що інтегрує:*

- **Клінічні параметри:** анамнез передчасних пологів, багатоплідна вагітність, укорочення шийки матки, позитивний фібрoneктин.
- **Біомаркери запалення:** IL-6, IL-1 β , sTREM-1, фетальний фібрoneктин.
- **Мікробіологічні ознаки:** склади мікробіому, наявність специфічних умовно-патогенних агентів.
- **Молекулярно-генетичні профілі:** експресія Toll-рецепторів, поліморфізми цитокінів.

Такі системи працюють як «*карта ризику*», де кожен компонент додає бал. Якщо сума перевищує критичний поріг – пацієнтка потрапляє в зону інтенсивного спостереження, профілактики або госпіталізації.

Приклад мультифакторного підходу: CLIP-програма

Одним із таких прототипів є *CLIP-програма (Cervical Length, Inflammation, Progesterone)*, яка тестувалась у Європі в межах клінічних досліджень. Вона поєднує:

- ультразвукову довжину шийки матки,
- рівень IL-6 у цервікальному секреті,
- рівень фетального фібрoneктину,
- прогестероновий статус.

Попередні результати показали, що *такий підхід дозволяє виявити понад 80% жінок з ризиком дРПП у терміни 20–28 тижнів*, що значно перевершує окремі тести.

Що заважає впровадженню таких моделей?

1. **Доступність тестів.** Більшість інноваційних маркерів досі не мають рутинних комерційних тест-систем.
2. **Вартість та логістика.** Визначення кількох маркерів потребує часу, технічного оснащення, підготовки персоналу.
3. **Відсутність валідованих порогів для кожного терміну гестації,** що ускладнює стандартизацію.

У результаті навіть найкращі моделі залишаються **переважно у сфері дослідницьких проєктів**, а клініцисти змушені орієнтуватись на фрагментарні показники.

Запалення в динаміці: коли втручатися і як не запізнитися?

Одне з найбільш складних питань у контексті запальних шляхів активації пологів – це момент для терапевтичного втручання. Адже більшість механізмів активуються задовго до клінічного прояву: задовго до болю, регулярних скорочень або відходження вод. А отже – ключовим стає вміння «зчитати» сигнали заздалегідь.

Погляд у майбутнє: від реакції – до попередження

Сучасна медицина лише починає **осмислювати імунну складову пологів** як повноцінний діагностичний і терапевтичний об'єкт. На горизонті з'являються ідеї:

- **створення індивідуальних імунних карт вагітності**, з періодичним скринінгом цитокінів, інфламасом, Treg/Th17-співвідношення;
- **розробка локальних delivery-систем** для введення імуносекретивних препаратів без системного ефекту;
- **моделювання запальної динаміки** на основі штучного інтелекту та машинного навчання.

РОЗДІЛ 2

ГОРМОНАЛЬНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРЕДЧАСНОГО ЗАПУСКУ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Пологи – це не одномоментна подія, а результат складного багатокомпонентного процесу, який визріває поступово, майже непомітно, поки не набирає критичної маси сигналів. І хоча запальні шляхи відіграють центральну роль у запуску пологової активності, ***гормональні чинники залишаються первинними координаторами цього сценарію.*** Саме гормональні зрушення задають «тональність» тканинам-мішеням – матці, шийці матки, плодовим оболонкам, готуючи їх до переходу з фази спокою до фази активації. І тут виникає ключове питання: ***що порушує цей гормональний баланс дочасно?*** Чому механізми, які мають активуватись ближче до 38–40 тижнів, раптом запускаються на 24–28-му?

Прогестерон: не просто гормон підтримки, а ключ до стабільності

У нормі вагітність підтримується високим рівнем прогестерону, який діє як своєрідний «гальмівний фактор» для пологової активності. Його роль полягає в:

- ***пригніченні скоротливої активності міометрія;***
- ***стимуляції продукції протизапальних цитокінів;***
- ***збереженні інтактності шийки матки;***

- *регуляції імунного толерантного середовища;*
- *контролі експресії генів, що забезпечують імунну толерантність матері до плода*

Проте парадокс: *рівень прогестерону в крові при дРПП може залишатися нормальним*. Тобто мова йде не про абсолютну недостатність гормону, а про *феномен «функціонального прогестеронового дефіциту»*, коли тканини-мішені втрачають чутливість до нього. Причинами цього можуть бути:

- *зміна ізоформ рецептора прогестерону (PR-A/PR-B зсув у бік PR-A, який має антагоністичну дію);*
- *локальне порушення прогестеронового сигналізу в міометрії та шийці матки;*
- *активація запальних шляхів, які пригнічують відповідь на прогестерон.*

Усе це створює передумови для передчасної активації пологів, навіть при наявності нормального гормонального фону в плазмі.

Прогестерон: опора вагітності та його «мовчазний відхід»

Прогестерон – *це не просто гормон вагітності*, це справжній архітектор гестаційної стабільності. У нормі його рівень зростає протягом усієї вагітності, досягаючи піку в третьому триместрі. Проте цікаво, що *концентрація гормону в крові не завжди відображає його біологічну ефективність*. Саме тому в контексті передчасних пологів говорять про *функціональний прогестероновий дефіцит*. Цей феномен не обов'язково пов'язаний зі зниженням абсолютного рівня гормону, а радше із:

- *змінami у структурі прогестеронових рецепторів (зсув від PR-B до PR-A, який має антагоністичну дію);*
- *порушенням транспорту прогестерону до тканин-мішеней;*

- *локальним запаленням, яке нейтралізує ефекти прогестерону;*
- *впливом естрогенів, які знижують чутливість до прогестерону.*

Особливо важливим є зсув рецепторного профілю в матці. У пізніх термінах вагітності, навіть за достатнього рівня прогестерону, переважання рецептора PR-A призводить до **втрати його розслаблювального ефекту**, і матка переходить у стан готовності до скорочень. Клінічно це має велике значення: **призначення прогестерону при загрозі дРПП ефективно лише у випадках, коли зберігається чутливість до нього**, і саме тому важливим напрямом досліджень є **ідентифікація маркерів цієї чутливості**.

Гормональна сітка: складна взаємодія, а не лінійна послідовність

Коли ми розглядаємо всі ці фактори – прогестерон, естрогени, CRH, простагландини – стає очевидним, що **мова йде не про ланцюг, а про гормональну сітку**. Вона адаптивна, поліцентрична й надзвичайно чутлива до змін у зовнішньому середовищі.

Умовно, ми можемо виокремити такі взаємодії:

- Прогестерон **пригнічує** експресію генів COX-2, рецепторів до окситоцину і простагландинів;
- Естрогени – навпаки, **підвищують** експресію цих структур, знижуючи прогестеронову чутливість;
- CRH активує **як надниркову вісь плода**, так і **простагландинову активність** в оболонках;
- Простагландини, у свою чергу, можуть **зворотно впливати** на локальну прогестеронову чутливість, завершуючи позитивний зворотний цикл.

І коли цей баланс зсувається – під дією запалення, стресу, акти-

вації імунної системи – сітка «ламається» не в одній точці, а одразу в кількох, і запуск пологів стає неминучим.

Тканинна чутливість: локальна відповідь на глобальні сигнали

Один із найбільш недооцінених аспектів гормонального запуску пологів – *це локальна реактивність тканин*. Адже навіть за однакового рівня гормонів у плазмі, матка, шийка чи децидуа можуть відповідати абсолютно по-різному. Чому?

Справа в тому, що *ефективність гормональної дії визначається не тільки концентрацією гормонів, а й локальною експресією рецепторів, активністю ферментів, станом матриксу та запального середовища*. Деякі приклади:

- **Шийка матки:** ключове значення має не стільки наявність простагландинів, скільки здатність тканини їх «чути». Порушення регуляції металопротеїназ (MMPs), що руйнують колаген, або дефіцит інгібіторів тканинної протеолізи можуть призвести до передчасного дозрівання шийки – навіть без активних скорочень матки.
- **Децидуальна тканина:** тут вирішальне значення має співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами, а також локальна чутливість до прогестерону. При децидуїт-подібних змінах або імунній дисфункції тканина втрачає стабільність, вивільняє запальні медіатори – і ланцюг запускається.
- **Амніон і хоріон:** саме ці структури беруть активну участь у синтезі простагландинів, особливо у відповідь на CRH, TNF- α або IL-1 β . Їхня здатність «переходити в режим активності» залежить від епігенетичних факторів, накопичених ушкоджень, інфекційного статусу.

Таким чином, *тканинна вразливість* – це ключ до розуміння того, чому одна пацієнтка з мінімальними змінами «тримає» вагітність до 36 тижнів, а інша – народжує на 25-му.

Функціональний прогестероновий дефіцит: коли гормон є, а ефекту – немає

Однією з найцікавіших і водночас найскладніших тем у гормональній фізіології вагітності є феномен **функціонального прогестеронового дефіциту**. На перший погляд, усе просто: рівень прогестерону у крові нормальний, плацента продовжує його синтезувати – тож у чому проблема? Проблема – **в реалізації сигналу**.

Механізм цього явища полягає в тому, що **тканини-мішені втрачають чутливість до прогестерону**, навіть якщо його концентрація висока. Причин кілька:

- **Зміна співвідношення між ізоформами рецепторів прогестерону** (PR-A і PR-B). Зокрема, PR-A має тенденцію пригнічувати дію PR-B, що фактично блокує реалізацію класичної прогестеронової відповіді.
- **Локальне запалення**, яке модулює експресію рецепторів та може ініціювати їхню дестабілізацію.
- **Вплив глюкокортикоїдів та інших гормонів стресу** (через активацію НРА-осі), які знижують чутливість до прогестерону.
- **Порушення функціонування ко-регуляторів рецепторів** – білків, що забезпечують транскрипційну активність після зв'язування гормону.

У результаті маємо ситуацію, коли **прогестерон присутній, але не виконує своєї функції** – не стабілізує міометрій, не зберігає щільність шийки матки, не гальмує прозапальну активність децидуї. І тоді на перший план виходять інші гормональні сигнали – естрогенні, простагландинові, CRH-опосередковані, – які поступово перемикають тканини у фазу підготовки до пологів. Цей феномен – своєрідний молекулярний шифт: вагітність продовжується формально, але система вже готується до розродження.

Фетальна НРА-вісь: дитина як ініціатор пологів

Довгий час передбачалося, що ініціатором пологів є материнський організм. Проте з появою нових досліджень роль **фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (НРА-осі)** почала розглядатися як **центральна у запуску родової діяльності**, особливо у випадках передчасного розродження.

У пізньому другому та третьому триместрах розвиток фетальної НРА-осі досягає такого рівня, що вона починає **самостійно продукувати гормони стресу** – насамперед **кортикотропін-рилізінг гормон (CRH)**, **адренкортикотропний гормон (АСТН)** та **кортизол**. Ця продукція посилюється у відповідь на:

- гіпоксію;
- внутрішньоутробний стрес;
- запальну активацію;
- порушення плацентарного кровотоку.

CRH, синтезований у плаценті, стає центральним гравцем: він **стимулює синтез простагландинів, підвищує експресію рецепторів окситоцину, посилює скоротливу здатність матки**. На відміну від CRH гіпоталамічного походження, який у материнському організмі піддається жорсткій регуляції, **CRH плацентарного походження підпорядковується позитивному зворотному зв'язку** – чим більше його продукується, тим інтенсивніше посилюється його дія.

Таким чином, при **активації фетальної НРА-осі** виникає каскад подій:

1. Зростання рівня CRH → стимуляція АСТН і кортизолу;
2. Кортизол стимулює продукцію простагландинів у децидуї та оболонках;
3. Простагландини ініціюють дозрівання шийки матки, скорочення матки – запуск пологів.

Якщо такий механізм активується передчасно – ми маємо справу з **ендогенним сценарієм дРПП**, у якому сам плід стає «ініціатором» свого народження під дією стресових факторів.

Глюкокортикоїди та ендокринний стрес: адаптація чи тригер?

Активація фетальної НРА-осі супроводжується зростанням рівнів **кортизолу**, який має подвійний ефект. З одного боку, це **критично важливий гормон адаптації**, що готує плід до екстраутробного життя: стимулює дозрівання легеневої тканини, посилює продукцію сурфактанту, сприяє розвитку шлунково-кишкового тракту та ферментативної системи. Але з іншого – це активний гравець у запуску пологової діяльності.

Кортизол:

- **Стимулює експресію ферментів, що відповідають за синтез простагландинів** у децидуї та плаценті.
- **Знижує активність 15-гідроксипростагландиндегідрогенази** – ферменту, що руйнує простагландини.
- **Посилює синтез CRH у плаценті**, підтримуючи позитивний зворотний зв'язок.
- **Модуляторно впливає на експресію рецепторів прогестерону**, сприяючи функціональному прогестероновому дефіциту.

Усе це веде до **посилення скоротливої здатності матки, дозрівання шийки матки** і, зрештою, до **ініціації пологів**.

Важливо, що у випадках **внутрішньоутробного стресу** – гіпоксії, інфекції, запального навантаження – фетальна НРА-вісь може активуватись надто рано. Це **прискорює «біологічний годинник» вагітності**, навіть якщо плід ще не досягнув зрілості.

Таким чином, ми стикаємось із парадоксом: **те, що в нормі є маркером дозрівання, за патологічних умов може стати маркером патологічного запуску пологів**.

Естрогени: гормональна переміна вектора

Якщо прогестерон – це головний "стабілізатор" вагітності, то **естрогени** – це гормони, що **налаштовують організм на родову активність**. І ключовим моментом у підготовці до пологів є зміщення балансу між прогестероном та естрогенами – не лише абсолютні рівні, а саме співвідношення, що змінює характер гормонального впливу на матку.

У фінальних фазах вагітності відбувається:

- **Зростання рівня естрогенів**, які продукуються переважно плацентою (естріол – ЕЗ – є основною формою у вагітних).
- **Підвищення експресії естрогенових рецепторів** у міометрії, шийці матки, децидуї.
- **Зміщення балансу на користь естрогенного впливу**, навіть якщо рівень прогестерону залишається стабільним.

У чому полягає ефект?

1. **Індукція експресії окситоцинових рецепторів** у матці – готує її до реакції на окситоцин.
2. **Стимуляція синтезу простагландинів** – особливо PGE2 та PGF2α.
3. **Посилення експресії ферментів, що розщеплюють міжклітинний матрикс** шийки матки – забезпечуючи її дозрівання та розм'якшення.
4. **Модуляція локальної імунної відповіді**, зокрема шляхом стимуляції прозапального цитокінового профілю.

Фетоплацентарна одиниця продукує естріол – гормон, що сигналізує про дозрівання плода. Цікаво, що саме **естріол (ЕЗ)**, який у невагітних жінок не відіграє значної ролі, у вагітності стає ключовим естрогеном. Його рівень корелює зі ступенем **фетального та плацентарного дозрівання**, а також із активністю систем, залучених до родового процесу. Відтак підвищення його рівня у крові матері:

- *асоціюється з активацією скоротливості матки;*
- прискорює синтез PGE2 та окситоцинових рецепторів;
- може бути *прогностичним для передчасних пологів*, особливо у поєднанні з іншими показниками.

Цей перехід – від *прогестерон-домінованого середовища до естроген-домінованого* – є *критичною подією*, яка, залежно від контексту, може відбутись надто рано. У такому випадку гормональний "курсор" перескакує вперед – і розродження починається до того, як дитина повністю готова до життя поза маткою. Співвідношення *естріол/естроген* (E3/E2) – чутливий показник метаболічної активності плаценти, що часто змінюється до появи клінічних симптомів дРПП.

Простагландини: кінцеві виконавці гормонального сигналу

Коли гормональний баланс вагітності зміщується в бік завершення, на авансцену виходять *простагландини* – біологічно активні ліпіди, які діють як *локальні медіатори запалення, скоротливості та тканинної перебудови*. Саме вони є безпосередніми ефекторами, що перетворюють ендокринні сигнали на фізіологічні дії – скорочення міометрія, дозрівання шийки матки, розрив оболонок.

Простагландини (особливо *PGE2 і PGF2α*) – це біологічно активні ліпіди, які, по суті, виступають *фінальними медіаторами пологової активності*. Їхня дія охоплює майже всі ключові компоненти запуску пологів:

- *стимуляція скоротливої здатності міометрія;*
- *індукція дозрівання та розм'якшення шийки матки;*
- *підвищення чутливості маткових тканин до окситоцину.*

У нормі простагландинова активність зростає ближче до терміну пологів. Але при *запаленні, гіпоксії, активації Toll-подібних рецепторів*, цей каскад може запускатися достроково.

Зокрема, активація **COX-2 (циклооксигенази-2)** в децидуальній та амніотичній оболонках – це один із критичних етапів переходу від стабільного стану до пологового. COX-2 каталізує утворення простагландинів з арахідонової кислоти.

Його експресія підвищується при дії IL-1 β , TNF- α та CRH. У результаті – формуються **локальні вогнища «випереджальної» пологової активності**, які не підпорядковуються глобальній гормональній регуляції. Цікаво, що в умовах **стерильного запалення** – без мікробної інвазії – все одно може відбуватись активація COX-2 і масивне вироблення простагландинів. Це пояснює випадки дРПП при негативних бактеріальних тестах і відсутності явної інфекції.

Найбільш значущими у цьому процесі є:

- **PGE2 (простагландин E2)** – відповідає за дозрівання шийки матки, розм'якшення, активацію колагенази;
- **PGF2 α (простагландин F2-альфа)** – стимулює скоротливість міометрія;
- **PGI2 (простаглілін)** – має вазодилатуючі та антиагрегантні властивості, регулює кровоплин у плаценті та матці.

Простагландини синтезуються з **арахідонової кислоти** під дією **циклооксигеназ (COX-1, COX-2)**, і саме COX-2 є **індукованим ферментом**, активність якого зростає у відповідь на:

- плацентарний CRH,
- кортизол,
- естрогени,
- прозапальні цитокіни (IL-1 β , TNF- α).

Крім того, **продукція простагландинів активується в оболонках плода, децидуї та шийці матки**. Цікаво, що у випадку **внутрішньоутробної інфекції** або **стерильного запалення** простагландиновий каскад активується значно раніше, ніж у фізіологічних умовах, що й зумовлює розвиток дРПП. Клінічно це має велике значення, адже **простагландини є мішенню для лікування**: з одного боку – ми застосовуємо їх для індукції пологів, з іншо-

го – намагаємось блокувати їх синтез (через токолітики, інгібітори СОХ) для відтермінування передчасного розродження. Але ефективність цього підходу обмежена: якщо гормональна активація вже відбулась, інгібування ефекторної ланки – запізніле.

Гормонально-імунний альянс: активація пологів як інтегративний процес

У сучасному розумінні запуск пологів – це не просто «гормональна подія» чи «запальний процес». Це **синергія ендокринної та імунної систем**, що у взаємодії координують завершення гестації. І коли ця взаємодія порушується – ми отримуємо патологічний запуск, тобто передчасне розродження.

Центральну роль у цьому альянсі відіграють:

- **Кортикотропін-рилізінг гормон (CRH)** плацентарного походження;
- **Глюкокортикоїди**, що активуються фетальною гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою віссю (ГГНВ);
- **Прозапальні цитокіни** – зокрема IL-1 β , IL-6, TNF- α , які не лише є медіаторами запалення, але й **індукують синтез CRH** та **стимулюють продукцію простагландинів**;
- **Фетальні сигнали зрілості**, що включають і гормональні, і метаболічні фактори.

Цікаво, що **CRH** є унікальним у своєму походженні: у материнському організмі він секретується гіпоталамусом у відповідь на стрес, тоді як у вагітності його основним джерелом стає плацента. Причому, чим ближче до терміну пологів – тим більш експоненційним є його ріст.

CRH діє через декілька механізмів:

1. **Стимулює синтез АСТН у плода**, що підвищує рівень кортизолу – гормону, який сприяє дозріванню органів і тканин, але й активує родову діяльність.

2. *Індукує продукцію простагландинів у децидуї та оболонках плода.*
3. *Підвищує експресію окситоцинових рецепторів.*

Таким чином, CRH є не лише *індикатором стресу*, а й *інтегратором гормональних та імунних сигналів*, який відіграє роль у ініціації родового каскаду. Проблема в тому, що при *інфекційно-запальних або гіпоксичних станах* цей каскад активується раніше.

Окситоцин: фінальний акордеон у гормональній симфонії пологів

Коли йдеться про пологи, першим гормоном, який згадується навіть поза медичним контекстом, є **окситоцин** – потужний стимулятор скорочень матки, відомий ще як «гормон любові». Але, попри його популярність, важливо розуміти, що **окситоцин – це не стартовий механізм, а радше останній етап злагодженої нейроендокринної підготовки** до розродження. Окситоцин синтезується в гіпоталамусі і вивільняється з задньої частки гіпофіза у відповідь на подразнення шийки матки або розтягнення стінок матки. Проте його дія ефективна *лише за наявності достатньої кількості рецепторів*, експресія яких:

- *низька в першому та другому триместрах;*
- *поступово зростає під впливом естрогенів у третьому триместрі;*
- *значно посилюється ближче до пологів, особливо у нижньому сегменті матки та шийці.*

Таким чином, *підвищена чутливість до окситоцину – не причина початку пологів, а наслідок гормонального перепрограмування матки*. У контексті передчасного розродження ця чутливість теж змінюється раніше, ніж плід досягає зрілості. У деяких випадках, особливо за наявності запалення, інфекції або функці-

онального дефіциту прогестерону, **окситоцинові рецептори з'являються у тканинах значно раніше**, і навіть незначна кількість ендогенного окситоцину може викликати передчасну пологову активність. Це відкриває ще одну площину для досліджень – **моніторинг експресії рецепторів окситоцину** як прогностичного маркера ризику дРПП.

Гормональний сигнальний шум: як дрібні коливання стають великими наслідками

У біологічних системах велике значення мають не лише абсолютні рівні гормонів, а й **патерни їх змін у часі**. Цей феномен – так званий «гормональний шум» – може бути не менш інформативним, ніж класичні лабораторні показники.

Мікроколивання рівня прогестерону та CRH

Ранній ІІІ триместр – період, коли **рівні прогестерону зазвичай стабільні**. Проте, виявлено, що у пацієток із підвищеним ризиком передчасних пологів трапляються короточасні «просадки» – епізоди зниження рівня прогестерону **навіть без зміни загального середнього показника**. Ці зрушення активують локальну продукцію простагландинів, підвищують чутливість міометрія до окситоцину. Щодо CRH – схожа ситуація. Замість плавного підйому до 38–40 тижнів, у деяких жінок CRH демонструє **періодичні пікові підйоми**, що передують дРПП. Це своєрідне «програмування» передчасного запуску, який організм сприймає як нормальний завершальний процес.

Біоритми гормональної секреції

Секреція багатьох гормонів – **циркадна**, і вона порушується при:

- нічний роботі або зміненому режимі сну;
- хронічному стресі;
- порушеннях харчування.

Так, рівні мелатоніну, кортизолу, інсуліну та глюкокортикоїдів мають добові ритми, які координуються з секрецією CRH і прогестерону. Порушення цієї синхронізації вважається одним із факторів **фетоплацентарної дезорганізації**, що здатна призводити до хибного сигналу про завершення гестації.

Локальна гормональна мозаїка: шийка матки, амніон, децидуальна тканина

Однією з найбільш унікальних характеристик гормональної регуляції наприкінці вагітності є її **локальність**. Замість одностороннього, системного процесу ми бачимо **вузлові центри гормональної активації**, кожен з яких відіграє свою роль – зокрема шийка матки, амніон і децидуальна оболонка.

Шийка матки: мішень ремоделювання

Перед початком пологів шийка матки проходить через глибокі трансформації, що передбачають:

- **розм'якшення** (softening),
- **скорочення** (effacement),
- **дилатацію** (dilation),
- **десмоліз** – руйнування колагенового каркасу.

Ці зміни регулюються як **гормональними**, так і **паракринними механізмами**, зокрема:

- **естрогени** активують експресію матриксних металопротеїназ (ММП), що розщеплюють колаген;
- **прогестерон** у нормі пригнічує ці процеси, але його функціональна недостатність послаблює бар'єр;
- **простагландини (PGE2, PGF2α)**, які утворюються локально, стимулюють м'яку деструкцію шийки.

У передчасних пологах часто спостерігають **прискорену локальну експресію ММП-9** та підвищення простагландинів у цервікальному секреті ще до появи клінічних симптомів.

Амніон і хоріон: біохімічна готовність до руйнування

Оболонки плода – амніон і хоріон – зазнають гормонального і ферментного тиску, що призводить до *їх ослаблення та розриву*, особливо при ПРПО. Ключовими тут є:

- *естрогензалежна активація фосфоліпази A2*, що стимулює утворення простагландинів;
- *локальна індукція NO-синтази*, що розслабляє гладку мускулатуру та підвищує проникність оболонок;
- *активація апоптозу епітеліальних клітин амніону*.

Зміни у співвідношенні гормонів у цих структурах можуть ініціювати процес ще до клінічного прояву пологів.

Децидуальна тканина: гормональний сенсор

Децидуальна оболонка – це *ендометрій вагітної матки*, який виконує не лише механічну роль, а й *ендокринну та імунну функцію*. Тут відбуваються:

- *продукція простагландинів у відповідь на CRH та цитокіни*;
- *експресія 11 β -HSD типу 1 і 2*, які регулюють біоактивність кортизолу;
- *взаємодія з uNK-клітинами*, які реагують на гормональні зміни.

У випадку запалення або гормонального зсуву – саме децидуальна тканина часто першою передає сигнал до скорочення матки або до розриву оболонок.

Гормонально-імунна вісь: подвійний регулятор пологового сигналу

У клінічній реальності ми рідко маємо справу з ізольованими порушеннями. Гормональні зміни майже завжди супроводжуються імунними зрушеннями – і навпаки. Саме тому сьогодні говорять про *гормонально-імунну вісь*, як інтегральну систему, що регулює тонус матки, стан шийки, стабільність плацентарного комплексу

та реактивність плоду. Одним із найяскравіших прикладів такої взаємодії є **ефекти прогестерону на імунну систему**. Він:

- стимулює продукцію IL-10;
- посилює активність Treg-клітин;
- пригнічує експресію Toll-рецепторів на децидуальних макрофагах.

Водночас **прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α)** знижують чутливість до прогестерону на рівні рецепторів. Таким чином, у разі інфекції або хронічного запалення – **антипрогестероновий стан може розвинутиися навіть за нормального рівня гормону**. Інший приклад – **окситоцин**, який не лише запускає скорочення матки, а й має потужні імунomodуючі властивості: пригнічує запалення, регулює активність мікроглії, впливає на рівень кортизолу. Це доводить: **гормони пологів – не лише фізіологічні «вимикачі», а й тонкі регулятори системної взаємодії**.

Фетальна гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь: коли плід ініціює пологи

Одним із найбільш інтригуючих і водночас складних у вивченні аспектів передчасного запуску пологів є участь самого плода – не як пасивного «об'єкта», а як **активного суб'єкта ініціації розродження**. Особливо це актуально у випадках **стрес-індукованого дРПП**, де ініціатива може йти саме з боку плоду. Ключова ланка тут – **гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь плода (ГГНВ)**. У нормі ця вісь активується поступово до кінця гестації, коли плід досягає функціональної зрілості. Але в умовах **внутрішньоутробного стресу** (наприклад, хронічної гіпоксії, інфекції або плацентарної недостатності) активація може відбутися передчасно.

У відповідь на стрес:

- **гіпоталамус плода** починає інтенсивно синтезувати CRH;
- **гіпофіз** – виробляє адренкортикотропний гормон (АКТГ);

- **наднирники** – продукують кортизол, який через плаценту стимулює утворення естрогенів, активує ферментативні каскади й сприяє дозріванню легень.

Цей кортизол виконує **подвійну роль**:

1. **Сприяє підготовці плода до життя поза маткою** (дозрівання сурфактанту, метаболічна адаптація).
2. **Активує пологову діяльність матері**, індукуючи простагландини, підвищення чутливості до окситоцину та зменшення прогестеронового ефекту.

Таким чином, у низці випадків **сам плід "приймає рішення" про необхідність завершення вагітності**, коли внутрішньоутробне середовище стає для нього загрозливим. Це адаптаційний, хоч і ризикований механізм. Примітно, що в таких ситуаціях дРПП часто супроводжується **високими рівнями фетального кортизолу**, прискореним дозріванням легень, однак і високим ризиком **уражень мозку, ретинопатії, ентероколіту**, що свідчить про комплексний характер цієї «фетальної відповіді».

Глюкокортикоїди: дволика природа гормональної зрілості

Глюкокортикоїди – це одна з ключових ланок як нормального, так і передчасного запуску пологової діяльності. Їхня дія багатовекторна: **вони сприяють як дозріванню плода, так і активації родової системи матері**. І саме ця двозначність робить їх особливо складними для клінічного використання в контексті дРПП.

Ендогенні глюкокортикоїди

У нормі, ближче до терміну пологів, **ендогенний кортизол плода зростає**, що ініціює:

- дозрівання сурфактанту в легенях;
- підвищення тиску кисню в крові плода;
- активацію синтезу простагландинів у плаценті;

- зниження чутливості прогестеронових рецепторів.

Це фізіологічний сценарій. Проте в умовах хронічного стресу, гіпоксії або запалення фетальна гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь активується **достроково**, і рівень глюкокортикоїдів у крові плода стрімко зростає. Результатом цього стає **передчасне дозрівання та пологова активність** – особливо у випадках, коли внутрішньоутробне середовище більше не є безпечним для дитини.

Епігенетична чутливість до гормональних сигналів

Одним із найцікавіших напрямів сучасної перинатальної ендокринології є **вивчення епігенетичних змін**, які визначають, наскільки організм жінки (і плода) реагуватиме на гормональні сигнали. Інакше кажучи, не лише кількість гормонів, а й **ступінь чутливості до них має значення**. У контексті передчасних пологів особливу увагу привертає **метилування промоторних ділянок рецепторних генів**, зокрема до:

- прогестерону (PR),
- CRH (CRHR1/CRHR2),
- окситоцину (OXTR).

Метилування рецепторів прогестерону

Відомо, що прогестерон підтримує вагітність через **дію на специфічні рецептори** – PR-A та PR-B. Але у деяких жінок із загрозою передчасного розродження виявлено:

- підвищене **метилування гена рецептора PR-B**;
- зниження експресії рецепторного білка у міометрії;
- порушення трансдукції сигналу навіть при нормальному рівні гормону.

Тобто ситуація, за якої прогестерон наче «є», але його **сигнал не сприймається** тканинами. Це пояснює неефективність прогестеронової терапії у частини пацієнток – не тому, що гормон «пога-

ний», а тому, що тканина «глуха» до нього. Навіть за нормального рівня прогестерону, **низька експресія або гіпометильований статус PR-рецепторів** може робити матку чутливою до скорочень. У деяких дослідженнях на тканинах шийки матки показано:

- **високу експресію ізоформи PR-A** (антагоністично до PR-B) у жінок із дРПП;
- асоціацію між **зниженням PR-B/PR-A** та зниженням матково-плацентарної толерантності.

Таким чином, ключовим виявляється не рівень гормону, а **якість його рецепторної взаємодії**.

CRH-рецептори: варіації експресії

Схожа ситуація з рецепторами до кортикотропін-релізінг гормону (CRH-R1 і CRH-R2). Їх **епігенетична регуляція** також впливає на чутливість міометрія до CRH, що має безпосередній вплив на час запуску пологової активності.

- CRH-R1 асоціюється з **підвищенням збудливості міометрія**;
- CRH-R2 – з протилежною дією, стабілізацією тканини.

У пацієнток із дРПП часто виявляється **дисбаланс у співвідношенні** CRH-рецепторів з перевагою того типу, що підвищує збудливість ендометрію активуючих типів.

CRH-рецептори та варіабельність плацентарного вікна

Рецептори до CRH у міометрії та плаценті можуть бути **епігенетично модифіковані під впливом стресу, інфекції, гіпоксії**. Дослідження на культурах клітин показали:

- індивідуальну чутливість CRHR1 до регуляції стероїдами;
- зменшення експресії CRHR2 при експозиції до прозапальних цитокінів.

Це може пояснювати, чому **підвищення CRH у двох різних жінок може призвести до пологів лише в одній**.

Окситоциновий рецептор: метилювання і ризик гіперактивності матки

Експресія окситоцинового рецептора (OXTR) в міометрії є ключовою для початку пологів. OXTR-рецептори в міометрії – фінальний етап у ланцюгу пологового запуску. Їхня експресія *контролюється естрогенами*, але також – епігенетичними механізмами. У моделі передчасних пологів, викликаних інфекцією, було виявлено

- *передчасне підвищення експресії OXTR*, асоційоване з гіпометилюванням його промоторної ділянки;
- локальні зміни чутливості міоцитів до окситоцину вже на 26–28 тижні.

Підвищена експресія OXTR безпосередньо пов'язана з *надмірною скоротливою активністю*, а рівень експресії регулюється через *епігенетичні механізми*, включно з метилюванням промоторної ділянки гена. У жінок, що народили передчасно, виявляють *зниження метилювання OXTR*, тобто «готовність» матки до пологів настає раніше. Це відкриває перспективу не тільки фармакологічного, а й *епігенетичного втручання* – наприклад, через вплив на метаболізм фолатів або застосування специфічних деметилаз.

Локальна гормональна дезінтеграція шийки матки: «остання межа» перед пологами

Шийка матки відіграє ключову роль у збереженні вагітності, виконуючи функцію біологічного бар'єру. Її щільна структура, стабілізована колагеновими волокнами та протеогліканами, забезпечує механічну герметичність матки впродовж гестації. Проте ближче до пологів шийка зазнає *структурної і біохімічної трансформації*, що робить її «доступною» для родового процесу. Цей процес – *цервікальне дозрівання* – є *гормонально керованим, але локальним за природою*.

Роль прогестерону в підтриманні цервікального тону

На протязі всієї вагітності прогестерон:

- *інгібує синтез металопротеїназ (ММР)* – ферментів, що розщеплюють колаген;
- *стимулює вироблення тканинних інгібіторів металопротеїназ (TIMP);*
- *зменшує експресію простагландинів у шийковій тканині;*
- *підтримує високу концентрацію глікозаміногліканів, які забезпечують щільність матриксу.*

У передпологовий період відбувається *феномен «функціонального прогестеронового відключення»*, коли чутливість тканин до прогестерону зменшується – без обов'язкового зниження його рівня в сироватці. Це дозволяє активувати процеси «розм'якшення» шийки.

Естрогени і простагландини як антагоністи стабільності

Паралельно з цим:

- *естрогени посилюють експресію окситоцинових рецепторів;*
- *стимулюють продукцію простагландинів E2 та F2α, що активують ММР;*
- *зменшують рівень протеогліканів, які утримують водний баланс у шийці.*

У відповідь на гормональні сигнали зростає активність *ферментів розщеплення колагену* (ММР-8, ММР-9), а тканини шийки набувають водянистої, пухкої консистенції, що передуює її відкриттю під дією маткових скорочень. Цей процес, як показують дослідження, може бути *передчасно ініційованим за умов інфекції, запалення або імунного дисбалансу*, навіть якщо системний гормональний профіль ще не свідчить про готовність до пологів. Таким чином, *шийка матки стає «вразливою точкою»*, де взаємодія гормональних і запальних чинників визначає, чи збережеться вагітність, чи відбудеться передчасне розродження.

Метаболічні гормони в пологовій системі: роль другорядних гравців

Хоча основна увага при дослідженні гормонального запуску пологів зосереджена на прогестероні, естрогенах та глюкокортикоїдах, **ряд інших гормонів**, традиційно асоційованих з метаболічною регуляцією, також беруть активну участь у передпологовій підготовці. Вони формують **периферичне гормональне тло**, яке тонко налаштовує тканини матки, плаценти та шийки матки на готовність до пологів. Хоча більшість випадків передчасних пологів пов'язують із інфекціями або запаленням, **ендокринні порушення** також можуть виступати самостійними або супутніми тригерами, здатними змінити гормональний ландшафт вагітності й порушити її перебіг.

Гіпотиреоз та гіпертиреоз

Порушення функції щитоподібної залози, навіть субклінічні, впливають на регуляцію численних гормонів, що беруть участь у збереженні вагітності:

- **Гіпотиреоз** супроводжується зниженням обміну глюкокортикоїдів, зменшенням чутливості до прогестерону, що може порушити імплантацію і стабільність децидуальної оболонки.
- **Гіпертиреоз**, навпаки, може активувати симпатoadреналову систему, викликати гіперметаболізм, **передчасне дозрівання плода і зростання рівня CRH**, що наближає момент пологів.

У обох випадках, навіть при компенсації основного захворювання, гормональний дисбаланс здатен "зрушити" систему до передчасного запуску пологової активності.

Цукровий діабет і резистентність до інсуліну

У вагітних із цукровим діабетом 1 або 2 типу, а також із гестаційною формою діабету, відзначається:

- **порушення трансплацентарного обміну глюкози та жирних кислот;**

- гіперінсулінемія плода;
- **дисрегуляція CRH та підвищення продукції плацентарного кортизолу.**

Ці зміни створюють умови **хронічного метаболічного стресу**, що провокує фетально-материнське зростання прозапального навантаження та ініціацію дРПП.

Лептин: більше, ніж просто маркер жирової тканини

Лептин – гормон, що продукується адипоцитами і плацентою, довгий час розглядався лише як регулятор апетиту. Проте сучасні дослідження демонструють його **роль як імуномодулятора та посередника запальних реакцій**. У контексті пологів лептин:

- підсилює **експресію прозапальних цитокінів** (IL-6, TNF- α);
- стимулює **простагландиногенез** в амніоні та хоріоні;
- посилює **скоротливу відповідь міометрію на окситоцин**.

Цікаво, що гіперлептинемія при ожирінні асоціюється з підвищеним ризиком дРПП – можливо, через підвищену базову прозапальну активність, яка «підштовхує» систему до передчасного запуску родової діяльності. Надмірна або недостатня вага: роль лептину та греліну. Останній також належить до адипокінів (гормонів жирової тканини), роль яких виявилась несподівано важливою в регуляції пологів, як своєчасних, так і передчасних. Зокрема, **грелін** у станах голодування або гіпонутриції, сприяє зниженню продукції прогестерону і CRH, що також може дестабілізувати гормональну рівновагу. **Отже, енергетичний статус жінки, її метаболічний профіль – це не лише фонові показники, а важливі ендокринні змінні, що можуть детермінувати перебіг вагітності.**

Релаксин: гормон еластичності та відкриття

Релаксин, який продукується жовтим тілом та плацентою, впливає на структурну **перебудову сполучної тканини**, зокрема:

- розщеплює колагенові волокна;
- підвищує активність ММР;
- сприяє **розширенню шийки матки та тазових зв'язок**;
- модулює **вазодилатацію** і проникність судин.

Його рівень зазвичай зростає перед пологами, і **підвищена чутливість до релаксину** у деяких жінок може сприяти **передчасному розм'якшенню шийки**, особливо при генетичній схильності або супутніх інфекційних тригерах.

Інсуліноподібний фактор росту (IGF): регулятор тканинного дозрівання

IGF-1 та IGF-2 – це пептидні гормони, що беруть участь у процесах росту плода та плацентарної тканини. Їхня участь у пологів активності менш досліджена, але доведено, що IGF:

- впливає на **проліферацію децидуальних клітин**;
- стимулює **синтез простагландинів** в оболонках;
- модулює **реактивність міометрію до гормональних сигналів**.

Таким чином, у складній ендокринній сітці, яка координує запуск пологів, **метаболічні гормони не є лише фоновими гравцями**, а здатні змінити динаміку взаємодії основних гормональних та запальних сигналів.

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь плода: фетальний тригер передчасного розродження

У сучасній перинатології дедалі частіше звучить думка, що **ініціатива до пологів не обов'язково належить материнському організму**. Докази вказують на те, що саме плід, досягши певної стадії розвитку, здатен ініціювати запуск родового каскаду – перелусім через активацію своєї **гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової (НРА) осі**.

Ключовий гормон – фетальний кортизол

У відповідь на внутрішньоутробні сигнали (стрес, гіпоксія, зростаюча функціональна зрілість органів), *гіпофіз плода починає виділяти адренкортикотропний гормон (АКТГ)*, який стимулює синтез кортизолу в наднирниках. Фетальний кортизол, у свою чергу:

- активує фермент 17 α -гідроксилазу в плаценті, збільшуючи синтез естрогенів;
- стимулює *експресію окситоцинових рецепторів у міометрії*;
- сприяє *дозріванню сурфактанту в легенях плода*;
- стимулює *синтез простагландинів в оболонках*.

Таким чином, *зростання рівня кортизолу у плода* – це не лише маркер зрілості, але й *інтегративний гормональний сигнал, що запускає каскад передпологової підготовки*.

Парадокс передчасної зрілості

Цікавий феномен: у деяких випадках передчасно народжені діти мають *зовнішні ознаки функціональної зрілості* – особливо легеневої. Це явище пояснюється *стресовою активацією НРА осі плода*, яка у відповідь на внутрішньоутробну загрозу (гіпоксію, інфекцію, запалення) передчасно активує кортизоловий шлях. В результаті запускається *нефізіологічний сценарій дозрівання*, що парадоксально супроводжується як позитивними (дозрівання легень), так і негативними (передчасні пологи, інфекційні ускладнення) наслідками.

Плацентарний CRH – гормон, що "розхитує" систему

Важливу роль у цьому каскаді відіграє також *кортикотропін-рилізінг гормон (CRH)*, що продукується плацентою. Його рівень:

- зростає в останньому триместрі;

- корелює з наближенням терміну пологів;
- **зростає ще більше при передчасному розродженні**, особливо інфекційного або стресового генезу.

CRH активує і материнську, і фетальну HPA осі, підсилюючи продукцію кортизолу. У нормі – це готувальна відповідь. Але при патологічних обставинах (стрес, ІУРП, хоріоамніоніт) – це може бути **патологічний тригер передчасної пологової активності**.

Взаємодія гормонального і запального каскадів: один процес – багато тригерів

У науковій літературі все частіше описують **пологовий процес як результат інтеграції гормональних і запальних сигналів**. Це вже не два окремі механізми, а тісно переплетені ланцюги, які можуть один одного запускати, посилювати або навіть дублювати.

Запалення як гормональний заміник

Прозапальні цитокіни, особливо ***IL-1β*, *TNF-α*, *IL-6***, здатні самотійно викликати:

- підвищення синтезу простагландинів;
- посилення скоротливої активності матки;
- **активацію ферментів, що руйнують шийку матки.**

Ці механізми за своєю дією дуже схожі на класичний гормональний каскад родової активності. Іншими словами, **запалення може "підмінити" гормональний сигнал**, зокрема при інфекціях, стресі або порушенні імунної толерантності.

Зовнішні модулюючі чинники гормональної динаміки

Хоча гормональна регуляція пологової активності є переважно ендогенною, вона не функціонує в ізоляції. Її траєкторія чутливо реагує на низку **зовнішніх факторів**, серед яких – **стрес, харчу-**

вання, метаболічні порушення, інфекції, медикаментозна терапія. Ці чинники здатні не лише змінювати рівень гормонів, а й **переналаштовувати рецепторну чутливість, епігенетичний статус і взаємодії між осями ендокринної регуляції.**

Хронічний стрес та ось НРА

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (НРА-ось) є основним механізмом відповіді на стрес. Підвищений рівень кортизолу, зумовлений стресом або тривогою, призводить до:

- активації плацентарного синтезу CRH;
- зменшення чутливості до прогестерону через зсув співвідношення PR-A/PR-B;
- посилення окситоцинового сигналу шляхом підвищення експресії OXTR у міометрії.

Таким чином, **емоційний дистрес** може спровокувати гормональні зсуви, які сприяють передчасній пологовій активності.

Харчові та метаболічні фактори

Порушення в харчуванні – як дефіцитні (нестача омега-3, фолатів, вітаміну D), так і надлишкові (гіперглікемія, інсулінорезистентність) – впливають на гормональний профіль вагітної:

- **гіперглікемія** спричиняє підвищення продукції лептину, який, у свою чергу, може стимулювати CRH-секрецію;
- **дефіцит фолатів** пов'язаний із порушенням епігенетичної регуляції рецепторів прогестерону;
- **нестача вітаміну D** пов'язується з підвищенням ризику дРПП через вплив на локальне запалення та гормональні взаємодії.

Такі дані підтверджують, що **ендокринна система вагітної жінки – надзвичайно чутлива до нутритивного середовища**, і навіть незначні коливання можуть мати клінічні наслідки.

Підсумок: гормони як мовчазні диригенти перинатального переходу

Уявімо вагітність як симфонію, де гормони – не солісти, а **невидимі диригенти**, які регулюють вхід кожного інструмента у відповідний момент. Їхнє завдання – **утримати ритм, зберегти гармонію**. Але якщо диригент почне давати сигнали занадто рано – музика переходить у хаос. Саме так і трапляються дуже ранні передчасні пологи. Гормони не є винуватцями – вони відображення внутрішнього стану системи. Вони – **наслідок і причина водночас**. Їхня динаміка – дзеркало стану плаценти, міометрію, ЦНС, імунної системи. І тільки глибоке розуміння цього дзеркала дозволить нам вчасно побачити розлом – і втрутитися. У майбутньому гормональна діагностика стане не просто засобом верифікації терміну пологів, а **інструментом активної профілактики, таргетної терапії та персоналізованого ведення вагітності з ризиком дРПП**. І в цьому – величезний потенціал сучасної медицини.

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОМ ТА МОДУЛЯЦІЯ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Останні десятиліття докорінно змінили наші уявлення про вагінальну та децидуальну мікробіоту. Якщо раніше домінувала ідея, що нормальна вагітність має проходити в умовах стерильності, то сьогодні ми говоримо про "**контрольовану колонізацію**", яка не тільки є допустимою, а іноді й необхідною для підтримання імунного балансу.

Lactobacillus crispatus – класичний приклад "охоронця" вагінального мікробіому. Його домінування асоціюється зі стабільністю середовища, низьким рівнем запалення і меншим ризиком дРПП. Натомість **дисбіоз**, за участю гарднерел, анаеробів або умовно-патогенних ентеробактерій, може ініціювати **локальне запалення**, яке поступово стає системним. Варто зауважити, що **наявність бактерій – ще не діагноз**. Ключове питання – **іmunна відповідь** на них.

Бактерії, які колонізують шийку матки або децидуальну оболонку, не завжди викликають клінічне інфікування. Але в присутності певних генетичних чи імунних особливостей матері (наприклад, зниженого рівня Treg або підвищеної експресії TLR-4) навіть умовно патогенна флора може **спричинити активацію каскаду цитокінів** – IL-6, IL-1 β , TNF- α , з усіма відомими наслідками.

Також варто згадати про **мікробіом навколоплідних вод**, які до недавня вважали стерильним. Новітні дослідження виявили в деяких зразках **некультивовані бактерії**, РНК яких можливо виявити тільки за допомогою метагеномного секвенування. Це означає, що навіть за відсутності "живих" збудників, **сліди їх присутності або елементів клітинної стінки** можуть запускати запальну відповідь.

Склад вагінальної і кишкової мікробіоти здатен впливати на метаболізм гормонів, зокрема естрогенів і прогестерону. Наприклад:

- ***β-глюкуронідаза бактерій*** підвищує реабсорбцію естрогенів у кишечнику;
- деякі види лактобактерій метаболізують стероїдні гормони, впливаючи на місцевий гормональний мікросередовище.

Таким чином, ***мікробіом – це не просто присутність чи відсутність бактерій***, а складна система взаємодій, яка може бути або протекторною, або провокаційною. І саме ***контекст*** – імунний, гормональний, генетичний – визначає, в який бік відбудеться зсув. Власне, ***гормональний баланс – не лише продукт ендокринної системи***, а результат взаємодії імунітету, мікробіому, метаболізму і навколишнього середовища. На перший погляд, зв'язок між мікроорганізмами, що населяють піхву, шийку матки чи плацентарне середовище, та ендокринною системою може здатися непрямым. Але сучасні дослідження свідчать: ***мікробіом – активний учасник гормонального контролю вагітності та пологів***. Ідея про те, що людський організм є домівкою для трильйонів мікроорганізмів, давно перестала бути науковою екзотикою. Проте лише нещодавно ми почали розуміти, що мікробіом – це не просто супутник, а повноцінний гравець у складній грі, якою є вагітність. Серед усіх систем організму, які взаємодіють із мікробною екосистемою, репродуктивна – одна з найменш очевидних, але, як виявляється, – найвразливіших. Роль мікробіому у дРПП не можливо недооцінювати. Дослідники, особливо в останні роки, показали роль дісбіозу піхви та кішківника, порушення мікробного бар'єру шийки. Важко уявити, що мікроби можуть сприяти початку пологової діяльності.

Вагінальний мікробіом: перша лінія оборони

Показником здоров'я у репродуктивному віці, як правило, є домінування лактобактерій, що створюють кисле середовище й про-

дукують перекис водню, що пригнічує ріст патогенів. Такий стан – лактобацилярна домінантність – вважається запорукою репродуктивного здоров'я. Однак навіть у цілком здорових жінок структура мікробіому варіює, і ці варіації не завжди нешкідливі. Наприклад, у деяких жінок лактобацили поступаються місцем анаеробним бактеріям (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*), що формують так звану бактеріальну вагінозу. І хоча вона може бути безсимптомною, з погляду імунної системи це – тривожний сигнал.

Як мікробіом «розмовляє» з гормональною системою?

Через метаболіти: деякі бактерії (зокрема *Lactobacillus* spp.) синтезують сполуки, що модулюють локальний рН, регулюють доступність естрогенів, а також впливають на синтез простагландинів. Через TLR-систему: зміна мікробіому активує Toll-подібні рецептори, що запускає продукцію цитокінів, а ті, у свою чергу, стимулюють локальний синтез гормонів запалення. Через епігенетичний вплив: деякі бактеріальні продукти здатні змінювати експресію генів, що регулюють гормональні рецептори, зокрема до прогестерону й окситоцину.

Дисбіоз як фактор ендокринної нестабільності

При бактеріальному вагінозі, мікоплазмозі чи змішаній флорі спостерігається:

- **зниження активності локальних прогестагенів;**
- **підвищення експресії COX-2**, який бере участь у синтезі простагландинів;
- **активація ферментів, що руйнують шийковий матрикс.**

Ці зміни створюють **фоновий ендокринний зсув**, який схиляє систему до запуску пологової діяльності – навіть без системної гормональної перебудови.

Крім того, специфічні бактеріальні штами можуть продукувати молекули, які **імітують дію гормонів або впливають на рецепторні сигнальні шляхи** – наприклад, змінюють чутливість

до окситоцину чи естрогенів. Це новий напрямок – **ендокринна мікробіологія вагітності**, який активно досліджується, зокрема у зв'язку з дРПП.

Шийка матки: ворота до внутрішнього середовища

Наразі пішли у минуле сприйняття шийки матки, як суто механічний бар'єр, який утримує плід у матці. Сучасні уявлення свідчать про наявність у шийці активного імунімікробіологічного рубіжу, який реагує на мікробні загрози раніше, ніж з'являються клінічні симптоми. У нормі слизова шийки матки покрита густим **муциновим шаром**, у якому мешкають переважно ті ж самі лактобацилярні штами, що й у піхві. Цей бар'єр:

- нейтралізує токсини й ліпополісахариди;
- утримує в нормі рН;
- запобігає транслокації бактерій у цервікальний канал.

Проте при порушенні мікробного складу – наприклад, при зменшенні кількості *Lactobacillus crispatus* або появи *Gardnerella vaginalis* – відбувається **зниження в'язкості слизу, ослаблення імунної відповіді, зростає проникність епітеліального шару**. Це, у свою чергу, створює умови для **висхідної інфекції** – одного з ключових факторів у патогенезі дРПП.

Висхідна інфекція: не лише патогени

Цікаво, що висхідна інфекція не завжди потребує присутності класичних патогенів. У багатьох випадках передчасні пологи асоційовані з умовно-патогенною флорою, яка в нормальних умовах співіснує з організмом без шкоди. До таких належать:

- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Mycoplasma hominis*;
- анаероби (*Prevotella*, *Peptostreptococcus*);

- грамнегативні бактерії (*Fusobacterium*, *Bacteroides*).

Деякі умови (стрес, зниження імунітету, порушення мікробного балансу) підштовхують бактерії надати достойну імунну відповідь, включаючи продукцію прозапальних цитокінів, деградацію екстрацелюлярного матриксу, підвищення простагландинів. Так формується **«тихе запалення»**, яке не завжди супроводжується болем чи виділеннями, але вже активно готує шийку матки до відкриття.

У багатьох випадках **саме стерильне або умовно стерильне запалення** є тим фоновим процесом, що запускає каскад передчасної пологової активності ще до появи клінічної симптоматики.

Плацента і навколоплодові оболонки: стерильність під сумнівом

Ще донедавна вважалося, що плацента, як і навколоплодові оболонки, – це стерильні структури. Такий погляд був зручним і цілком відповідав парадигмі «внутрішньоутробної стерильності». Однак поява методів **16S рРНК секвенування**, а також **метагеноміки нового покоління** поставила під сумнів цю аксіому.

Дослідження останніх років виявили, що:

- у зразках плаценти, отриманих при кесаревому розтині без ознак інфекції, **виявляються сліди бактеріальної ДНК**;
- переважають роди *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Neisseria*, *Tenericutes*, а також представники оральної флори (наприклад, *Fusobacterium*);
- при патологічних вагітностях – у тому числі з дРПП – **бактеріальний слід стає значно насиченішим** і часто супроводжується підвищенням прозапальних цитокінів у тканинах.

Ці знахідки дали підставу говорити про **власний мікробіом плаценти** – хоча питання його життєздатності, стабільності та функціональної активності досі обговорюється. Більше того, існують

гіпотези, що **джерелом плацентарного мікробіому може бути кишечник матері**. Через так звану **ентеро-плацентарну вісь** бактерії або їхні компоненти можуть транспортуватися через кров до плацентарної тканини, активуючи імунну відповідь або змінюючи експресію генів трофобласту. У випадку дисбіозу кишківника або порушення кишкового бар'єру (наприклад, при синдромі підвищеної проникності) ймовірність такої мікробної міграції значно зростає.

Мікробіом і епігенетика: як бактерії змінюють сценарій розвитку

Одна з найвражаючих гіпотез останніх років полягає в тому, що мікробіом не лише провокує запалення чи модулює імунну відповідь, а й **впливає на епігенетичні програми плода**. Звучить як наукова фантастика, але за цим – уже чіткі молекулярні механізми. Наприклад, деякі бактеріальні метаболіти – ті ж коротколанцюгові жирні кислоти, зокрема бутират – здатні пригнічувати активність гістонових деацетилаз. Це означає, що вони можуть **розкривати або «запускати» певні гени**, які раніше були «замовчувані». А тепер уявімо: в умовах мікробіомного дисбалансу, в організмі матері продукуються не ті метаболіти, не в той час і не в тій концентрації. Як наслідок – змінюється не просто імунна відповідь, а траєкторія розвитку цілого організму дитини. Особливо тривожними є зміни щодо зміни метилювання генів, пов'язаних із **нейророзвитком, адаптаційною відповіддю на стрес і навіть схильністю до метаболічних захворювань у дорослому віці**. Ці зміни, як правило, залишаються непомітними на рівні стандартних неонатальних скринінгів, але вже в перші роки життя можуть проявлятися як підвищена збудливість, затримки мовного розвитку, або гіперреактивність на стрес.

Таким чином, мікробіом – це не просто модифікатор ризику

дРПП. Це *регулятор епігенетичного фону*, який здатен закласти основи здоров'я (або його порушення) на десятиліття вперед.

Мікробіом як новий вимір акушерства: перспективи й виклики майбутнього

Сьогодні, говорячи про патогенез дРПП, ми дедалі частіше виходимо за межі класичної триади «інфекція – запалення – скорочення матки». У центр клінічного й наукового дискурсу впевнено входить концепція мікробіому – не як маргінального додатку до загального розуміння, а як повноцінного чинника ризику, прогностичного маркера і навіть потенційної терапевтичної мішені.

Те, що ще донедавна здавалося винятковою прерогативою гастроентерології чи імунології, нині формує нові правила в акушерській практиці. Дослідницькі проєкти в Канаді, Швеції, Ізраїлі, Південній Кореї та США впевнено показують: мікробіом вагітної жінки – це не просто фонове тло. Це динамічна система, яка взаємодіє з гормональним профілем, імунною відповіддю, нервовими сигналами і навіть психологічним станом.

Але чи готові ми в реальній клінічній практиці до цього нового рівня складності? Адже дослідження вагінального або кишкового мікробіому вимагає не лише спеціального лабораторного обладнання, а й грамотного інтерпретатора. Важливо пам'ятати: ідентифікація окремих бактерій – це лише частина картини. Справжня цінність криється в аналізі взаємозв'язків, у виявленні дисбалансу, у порівнянні з «здоровою» референтною моделлю, яка, до речі, може відрізнятися залежно від етнічної групи, регіону, стилю життя, раціону.

Тому один із головних викликів на найближче десятиліття – це створення адаптивних клінічних алгоритмів, що враховуватимуть мікробіомні дані. І мова не лише про профілактику дРПП. Йдеться і про вибір оптимальної антибіотикотерапії, і про зниження ризи-

ку акушерських ускладнень після інвазивних процедур, і навіть – про здоров'я дитини у постнатальному періоді.

Цікаво, що мікробіом матері виявляє прямий зв'язок із формуванням мікробіоти новонародженого, особливо якщо мова йде про передчасно народжених дітей. Досвід неонатальних відділень у Японії, Данії та Нідерландах свідчить: вплив мікробіому матері – через контакт шкіра до шкіри, грудне вигодовування, уникнення необґрунтованих антибіотиків – може зменшити частоту некротизуючого ентероколіту, сепсису й навіть покращити неврологічні результати у довгостроковій перспективі.

Це означає, що мікробіом не завершує свою роль на момент розродження. Він – міст між дородовим і постнатальним середовищем. І чим раніше ми навчимося «читати» цей біологічний текст, тим краще зможемо впливати на сценарій.

Отже, перспективи виглядають масштабними. Але разом із ними зростає і відповідальність. Мікробіомна медицина – це не магія. Вона не замінить базових акушерських навичок, клінічного досвіду, критичного мислення. Але вона відкриває ще один фронт боротьби за збереження вагітності, за здоров'я матері й дитини.

І якщо ми навчимося працювати з цим інструментом – тонко, етично, персоналізовано – то отримаємо в розпорядження щось набагато потужніше, ніж просто нову діагностичну категорію. Ми отримаємо можливість зазирнути в один із найбільш тонко налаштованих біологічних механізмів сучасної медицини.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ЯК ФАКТОР ПЕРЕДЧАСНОГО ЗАПУСКУ ПОЛОГІВ

Плацентація як фундамент гестаційної стабільності

Нормальний перебіг вагітності неможливий без правильного формування плаценти. І хоч плацента ніколи не була лише «тимчасовим органом транспорту», сьогодні стає очевидним, що вона – це *інтегративний центр гестаційної регуляції*, на рівні якого вирішується, чи зможе вагітність досягти терміну. Саме плацента є першим посередником між материнським організмом і плодом, органом, що одночасно передає поживні речовини, гормони, сигнали, але й також *відображає патології системної циркуляції, імунного гомеостазу, ендокринного балансу*.

Порушення плацентації – це не лише термін із підручника патологічної анатомії. Це *механізм, що запускає каскад подій*, здатних призвести до передчасного запуску пологової діяльності. При цьому важливо зрозуміти: не завжди йдеться про катастрофічні ураження – відшарування, інфаркти, тромбози. Навпаки, *хронічна субклінічна дисфункція плаценти* часто виявляється головною, але прихованою причиною ДРПП.

Дефекти інвазії трофобласту: що йде не так?

Формування плаценти – це не одномоментна подія, а процес, що розгортається протягом першого триместру. Найкритичнішим його етапом є *інвазія екстравілозного трофобласту в стінки*

спіральних артерій. У нормі ці судини трансформуються з високорезистентних у низькоопірні канали з постійним кровотоком. Саме це забезпечує плаценті стабільне живлення.

Якщо цей процес порушується:

- **інвазія є недостатньою;**
- **артерії залишаються вузькими та спазмованими;**
- **порушується плацентарний кровообіг**, що проявляється гіпоксією, ішемією, окислювальним стресом.

В результаті **розвивається стан хронічного фетоплацентарного стресу**, який організм може інтерпретувати як сигнал до завершення вагітності, особливо якщо паралельно активуються імунні й гормональні шляхи запуску пологів.

Гіпоксія, окислювальний стрес і молекули сигналу небезпеки

Коли плацента не отримує достатнього кровопостачання, першим проявом цього є хронічна гіпоксія. Але не менш важливим наслідком є накопичення продуктів окислювального стресу – вільних радикалів, перекисних сполук, нестабільних молекул, які ушкоджують клітинні структури. Уражені клітини виділяють DAMP-молекули – так звані сигнали тривоги, які активують запальні шляхи через Toll-подібні рецептори.

Таким чином, навіть без явного інфекційного агента, порушення плацентації може **імітувати імунну загрозу** – з усіма відповідними наслідками:

- активацією інфламасом;
- вивільненням IL-1 β , TNF- α ;
- стимуляцією міометрію;
- послабленням цервікального бар'єру.

Це пояснює, чому **гіпоксичні плаценти** часто асоціюються не лише з затримкою внутрішньоутробного розвитку, але й з високим ризиком **дуже ранніх передчасних пологів**, особливо в поєднанні з іншим фоновим ризиком (інфекція, багатоплідна вагітність, аутоімунні стани).

Ангіогенез під прицілом: дисбаланс VEGF/PlGF

Одним із найчутливіших маркерів порушення плацентації є **ангіогенез – процес формування нових судин** у межах плодових оболонок і хоріону. За його регуляцію відповідає кілька ключових молекул:

- **VEGF (vascular endothelial growth factor)** – стимулює ріст нових капілярів;
- **PlGF (placental growth factor)** – забезпечує адаптивну васкуляризацію під час стресу;
- **sFlt-1** – антагоніст, який блокує VEGF і PlGF, при надлишку викликає судинну дисфункцію.

У нормі між цими молекулами зберігається динамічна рівновага. Але при порушенні плацентації рівень sFlt-1 зростає, а PlGF – знижується, що призводить до:

- зменшення васкуляризації;
- посилення ішемії;
- вивільнення прозапальних цитокінів;
- активації материнської ендотеліальної дисфункції.

Цей дисбаланс є не лише теоретичним – він активно використовується у практичній медицині для **прогнозування прееклампсії**. Проте дедалі більше даних свідчить, що аналогічні зміни **передують передчасним пологам** навіть без гіпертензивних порушень.

Апоптоз і фіброз як маркери плацентарної дистрес-відповіді

Хронічна ішемія й оксидативний стрес у плаценті не минають безслідно. Однією з ключових відповідей тканин на ушкодження є апоптоз – запрограмована клітинна смерть. У здоровій плаценті апоптоз є контрольованим і необхідним для ремоделювання тканин. Проте при патології – особливо в умовах гіпоксії – цей процес **стає надмірним** і часто охоплює:

- трофобластичний шар (включно з синцитіотрофобластом);
- децидуальну тканину;
- клітини ендотелію хоріальних судин.

Результат – **втрата функціональних одиниць**, витончення плацентарного бар'єру, зменшення продукції гормонів, вивільнення фрагментів ДНК, які, у свою чергу, можуть активувати вроджену імунну відповідь. У цьому контексті з'являється ще один аспект: **імунна система сприймає апоптичні тіла як сигнал патології**, активуючи каскад реакцій, що сприяють дозріванню шийки матки та активації скоротливої активності. Одночасно із цим у плаценті розвивається **фіброз** – заміщення функціональної тканини сполучною. Це ще більше поглиблює функціональну недостатність і сприяє підвищенню місцевої концентрації прозапальних медіаторів. Усе це разом **створює середовище, несприятливе для подальшого гестаційного продовження**.

Мікросудинні ураження та периваскулярне запалення

Ще одним маркером порушеної плацентації є **ураження мікросудин плаценти** – як у матеральному, так і у фетальному компартментах. Особливу увагу сьогодні привертає так званий **плацентарний васкуліт** – запалення дрібних судин з інфільтрацією імунними клітинами, переважно нейтрофілами, макрофагами й активованими Т-лімфоцитами. Такі зміни призводять до:

- порушення мікроциркуляції;
- тромбозів мікросудин;
- фокусного некрозу ворсин;
- зниження транспорту кисню та поживних речовин.

Крім того, **периваскулярне запалення** може ініціювати вивільнення хемокінів, які циркулюють у материнському організмі та впливають на матку, стимулюючи передчасне скорочення.

Ендокринна дисфункція плаценти: прогестерон, естрогени та CRH

Плацента – це не лише «транспортна станція», а й **потужний ендокринний орган**, який продукує низку гормонів, критично важливих для підтримки вагітності. Серед них провідну роль відіграють вже згадані прогестерон, естрадіол та CRH. При порушенні плацентації:

- знижується рівень прогестерону або порушується його локальна дія;
- зростає рівень плацентарного CRH, особливо у другому триместрі;
- змінюється співвідношення естрогенів і прогестерону на користь перших.

Ці зміни **зсувають гормональну рівновагу в бік підготовки до пологів – але передчасно**. Особливо важливою є роль CRH, який через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі плода може сприяти **вивільненню кортизолу**, індукувати синтез сурфактанту, але водночас активізувати матку.

Плацента як «вимикач» толерантності

Однією з малопомітних, але надзвичайно важливих функцій плаценти є **модуляція імунної толерантності**. Трофобластичні клітини експресують молекули, які «вмовляють» материнську імунну систему не атакувати плід. Але при порушеннях розвитку або функції плаценти:

- знижується експресія HLA-G – ключового маркера імунної толерантності;
- підвищується локальна продукція IL-6, IL-8, MCP-1;
- послаблюється контроль над активністю маткових NK-клітин.

Це створює ситуацію, коли **материнський організм починає**

реагувати на плід як на потенційно небезпечний об'єкт, що сприяє розвитку хронічного запалення і, зрештою, – передчасному запуску пологової діяльності.

Патофізіологічна триада: пreekлампсія, затримка росту плода і передчасні пологи

Існує низка клінічних синдромів, які часто розглядають окремо, але насправді вони є *проявами єдиного патогенетичного комплексу порушеної плацентації*. До них належать:

- *Пreekлампсія (ПЕ)* – гіпертензивне ускладнення вагітності, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією та плацентарною ішемією.
- *Затримка росту плода (ЗРП)* – хронічна фетоплацентарна недостатність, яка призводить до зменшення біометричних параметрів плода.
- *Передчасні пологи*, зокрема дуже ранні – найчастіше є завершенням вищезазначених станів, коли компенсаторні можливості вичерпуються.

У всіх трьох станах наявні спільні риси:

- порушення інвазії трофобласту;
- неадекватне ремоделювання спіральних артерій;
- хронічна гіпоксія плаценти;
- системна ендотеліальна активація та запалення.

Це дозволяє говорити про *єдину плацентарну платформу патології*, на якій надбудовуються різні клінічні фенотипи залежно від генетичних, епігенетичних, імунних та метаболічних факторів.

Порушена васкуляризація та прогностичні маркери

Однією з ключових ознак порушеної плацентації є *неповне ремоделювання спіральних артерій*, що зберігають м'язово-елас-

тичний шар і залишаються чутливими до коливань материнського кровотоку. Це призводить до:

- нестабільного кровопостачання інтервілозного простору;
- гіперперфузії;
- оксидативного стресу;
- вторинного фіброзу та мікроінфарктів ворсин.

Сучасна пренатальна діагностика намагається виявляти ці порушення ще до клінічних проявів. Найбільш вивчені **маркери порушеної плацентациї**:

- **sFlt-1/PlGF** – співвідношення ангіогенного й антиангіогенного факторів, високе значення якого свідчить про дисфункцію ендотелію;
- **PI в маткових артеріях (за доплерометрією)** – підвищений індекс пульсації є маркером підвищеного судинного опору;
- **PAPP-A** – знижений рівень на ранніх термінах корелює з високим ризиком ЗВУР, прееклампсії та передчасного розродження.

Такі маркери, у поєднанні з анамнезом та клінічними параметрами, дозволяють ідентифікувати пацієнток з високим ризиком дРПП ще до появи симптомів.

Мікроевільнення плаценти: сигнали тривоги в системному кровотоці

В останні роки активну увагу дослідників привертає феномен **плацентарних мікроевільнень** – мікроскопічних частинок, які плацента виділяє в материнський кровотік. Сюди належать:

- **екзосоми** – везикули з білками, мікроРНК та іншими сигнальними молекулами;
- **мікронупхирці (microparticles)** – фрагменти клітинних мембран;
- **плодові ДНК/РНК-фрагменти**.

У нормі такі вивільнення є частиною фізіологічного «діалогу» між плодом і материнським організмом. Проте при порушеннях плацентації:

- збільшується кількість мікрОВивільнень;
- змінюється їхній біохімічний склад;
- активується системна імунна й ендотеліальна відповідь.

Ці частинки можуть запускати **запальну каскадну реакцію** в материнському ендотелії, спричиняючи його активацію, зниження продукції вазодилататорів (як-от NO), збільшення проникності судин, агрегацію тромбоцитів. Таким чином, порушена плацентація стає джерелом **перманентного системного сигналу тривоги**, що, зрештою, може активізувати скоротливість матки та викликати передчасні пологи.

Нові горизонти вивчення плацентації: від гістології до цифрових біопрофілів

Традиційне уявлення про патологію плацентації ґрунтувалось здебільшого на **морфологічних дослідженнях плацентарної тканини** після пологів: гістологічна верифікація інфарктів, тромбозів, васкулопатій. Проте така інформація надходить уже постфактум – коли вагітність завершилася. Сучасна наука рухається у напрямку **неінвазивної діагностики «in vivo»**, ще до появи клінічних проявів.

Центральне місце тут займають:

- **аналіз експресії генів плацентарного походження** у материнській крові;
- **протеоміка** – вивчення білкових сигнатур, пов'язаних із гіпоксією, ангіогенезом, апоптозом;
- **метаболоміка** – аналіз специфічних метаболітів, які циркулюють у плазмі;
- **мікроРНК-профілі** – молекули, що регулюють експресію ключових генів плацентації.

Клінічно це означає, що **передчасні пологи можуть бути не випадковістю, а відповіддю організму на неспроможність забезпечити адекватне внутрішньоутробне середовище**. Це відображається у:

- підвищеній частоті дРПП при ранньому виявленні плацентарної недостатності;
- високому рівні FIRS і неонатальної патології у немовлят з ознаками гіпоксії при нормальній тривалості вагітності;
- частій неефективності стандартних стратегій пролонгації при «глибоких» порушеннях плацентації.

З огляду на це, сучасні підходи до профілактики передчасних пологів все більше орієнтуються не лише на **цервікальні чи гормональні аспекти, а й на плацентарно-фетальну функціональність як ключовий детермінант стійкості вагітності**.

Усе це створює передумови для формування **біоінформатичних моделей ризику**, які враховують не лише одиничні маркери, а й **комплекс взаємодій між молекулами**, їхню динаміку та клінічний контекст. У перспективі ці підходи можуть дати змогу створити індивідуальні «плацентарні паспорти» для кожної вагітної.

Зі зростанням наших знань про механізми порушеної плацентації з'являється можливість **раннього, таргетного втручання**. Наприклад:

- жінки з високим sFlt-1/PlGF ratio можуть бути кандидатками для інтенсивнішого моніторингу;
- при підвищених доплер-індексах – доцільна рання антиагрегантна терапія (низькі дози аспірину);
- у разі виявлення дисбалансу ангіогенних факторів – перспективи застосування низькомолекулярних інгібіторів VEGF або рекомбінантних форм PlGF.

Інструменти для раннього виявлення порушень плацентації

Сучасна клінічна практика має у своєму арсеналі кілька методів для виявлення ознак порушення плацентації ще на ранніх термінах вагітності. Хоча жоден з них не є досконалим, у поєднанні вони дають змогу виявити групу підвищеного ризику дРПП.

1. Доплерометрія маткових артерій

Вимірювання індексу пульсації в артеріях матки в I–II триместрах дозволяє виявити резистентність кровотоку, що асоціюється з недостатнім ремоделюванням спіральних артерій. Типовим є двофазний або високорезистентний кровотік, наявність діастолічних вирізок. Такі зміни тісно пов'язані з гіпоксією плаценти, прееклампсією та дРПП.

2. Біомаркери ангіогенезу (PlGF, sFlt-1)

Порушення ангіогенного балансу – один з ранніх маркерів хронічної плацентарної недостатності. Підвищення рівня **sFlt-1** (розчинного рецептора до VEGF) у поєднанні зі зниженням **PlGF** (плацентарного фактору росту) вказує на дисфункцію трофобласту та ризик дРПП.

3. УЗД-оцінка структури плаценти

Тонка, гіперехогенна, з кальцинозами чи кістозними включеннями – така плацента на УЗД часто є маркером порушеної васкуляризації. Особливо тривожним є зниження її товщини у II триместрі або відставання розмірів плаценти від гестаційного терміну.

4. Інвазивні методи (біопсія хоріону, амніоцентез)

Хоча використовуються рідко, у складних випадках ці методи дають змогу оцінити *експресію генів, цитокіновий профіль, мікроРНК та інші параметри*, що безпосередньо свідчать про

функціональний стан плаценти. Отже, порушення плацентації – це не лише структурна аномалія, а динамічний процес, що впливає на цілу низку фізіологічних ланцюгів, відповідальних за підтримання вагітності. Ці порушення можуть запускати ланцюгову реакцію змін, що призводить до передчасного розродження навіть без явних симптомів з боку матері чи плода на ранніх етапах.

Особливо важливо, що **нормальна тривалість вагітності не є фіксованою «програмою», а результатом балансу сигналів**, які надходять від плаценти, матки, ендокринної та імунної систем. І в цьому балансі **дисфункціональна плацентація часто відіграє роль каталізатора змін, які організм матері інтерпретує як сигнал до завершення гестації**.

Генетична й епігенетична схильність до передчасного запуску пологів

Іноді вагітність іде спокійно, без натяку на ускладнення, – і раптом, ні з того ні з сього, розпочинаються пологи на 25-му чи 26-му тижні. Немає інфекції. Немає істотних порушень у загальному стані жінки. УЗД не дає тривожних сигналів. І тоді мимоволі виникає запитання: а що, як відповідь – не на поверхні, а глибше, у самому кодї життя?

Справді, сучасна генетика дедалі частіше виводить цю тему з категорії «припущень» у площину конкретних даних. Ми вже знаємо, що ризик передчасних пологів може бути закладений ще до того, як жінка завагітніє – у вигляді спадкових варіантів певних генів або епігенетичних «вимикачів» і «вмикачів» активності генетичних послідовностей.

Це пояснює ті випадки, які ми в клініці називаємо «ідіопатичними» – тобто без явних причин. Коли немає інфекції, немає передчасного розриву оболонок, немає суттєвих проблем із плацен-

тою чи фетоплацентарним кровотоком. Але попри все – пологи запускаються рано. І, що важливо, не завжди вперше: часто в анамнезі вже є схожий досвід. І це натякає на те, що частина відповіді може бути у спадковості.

Які гени мають значення?

Дослідження у сфері генетики передчасних пологів ведуться вже кілька десятиліть, але лише останні роки почали приносити більш визначені результати. Одна з ключових тем – запальні гени. Наприклад, виявлено, що певні варіанти у генах ***IL1B***, ***IL6***, ***TNF***, ***TLR4***, ***PTGS2*** пов'язані з підвищеним ризиком передчасного розродження. У перекладі з наукової мови це означає: у таких жінок імунна система реагує на подразники більш агресивно, виробляючи цитокіни навіть тоді, коли це не зовсім доречно.

Окрема, ще складніша історія – це роль фетального геному. Ми звикли думати, що все вирішує організм матері. Але є докази, що й генетичні особливості плода можуть змінювати «настрій» імунної системи. Наприклад, якщо у плода є варіанти генів, що підсилюють продукцію IL-1 β або підвищують чутливість до запальних сигналів (через рецептори типу TLR4), – це може запустити внутрішньоутробний «запальний діалог», який передує родовій активності. Можна сказати, що організм дитини теж має свій голос у питанні, коли починати народжуватись.

Ще одна група генів, на яку звертають увагу – ті, що відповідають за будову й міцність сполучної тканини. Йдеться про ***MMP8***, ***MMP9***, ***COL1A1*** та інші. Їхні зміни можуть впливати на те, наскільки еластичною та стабільною буде шийка матки, наскільки стійкими будуть оболонки міхура. Якщо ці тканини слабкі генетично – ймовірність передчасного розкриття або розриву значно зростає, навіть за відсутності інфекції.

Роль генів, пов'язаних із гормональною регуляцією

Ще один напрямок, який активно досліджується у контексті передчасних пологів, – це гени, що беруть участь у гормональній регуляції. І тут зовсім не дивно: саме гормони є ключовими гравцями, які визначають, коли організм готовий до пологів. І, відповідно, порушення в цій регуляції можуть зрушити терміни запуску родової діяльності раніше, ніж потрібно.

Один із важливих генів – **NR3C1**, що кодує глюкокортикоїдний рецептор. У жінок із певними варіантами цього гена може бути підвищена чутливість до кортизолу – головного гормону стресу. І це не просто цікава деталь: якщо організм інтерпретує стресові ситуації занадто драматично, він може передчасно активувати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь. А це, в свою чергу, запускає каскад гормональних змін, які з великою ймовірністю наближають початок пологів. Інакше кажучи, надмірна гормональна «тривожність» організму може перетворитись на акушерську проблему.

Ще одна значуща точка – це гени, які регулюють чутливість до прогестерону. Наприклад, варіації в **PGR** – гені рецептора прогестерону – можуть впливати на те, наскільки ефективною буде навіть зовнішня гормональна підтримка. Іншими словами, стандартна доза прогестерону може працювати ідеально для однієї жінки, але бути малоефективною для іншої – лише через особливості її геному. Така інформація має потенціал повністю змінити підхід до профілактики: замість «усім однаково» – персоналізоване рішення на основі аналізу ДНК.

Генетичні «сигнатури»: крок до персоналізованої медицини

Медицина майбутнього – це не лише загальні протоколи, а й індивідуальні прогнози. І саме тому дедалі більше дослідників працюють над створенням полігенних ризикових моделей, які

дозволяють оцінювати не один ген, а їхню сукупність. Своєрідні «генетичні підписи» – скорингові моделі, що об'єднують ключові варіанти, пов'язані з ризиком дРПП.

Уявімо жінку, в якій виявлено варіанти у *IL6*, *MMP9*, *PGR* та *TLR4*. Кожен із них окремо вже несе певну небезпеку, а в комбінації – ризик зростає у кілька разів. І не просто ризик загалом – можна навіть припустити, який саме механізм буде домінуючим: запальний, гормональний чи структурний. Це дозволяє заздалегідь планувати тактику: наприклад, якщо у жінки переважають «гормональні» поліморфізми – варто уважніше ставитися до раннього призначення прогестерону. Якщо ж мають місце варіанти, пов'язані із запальною відповіддю – може бути доцільною імунomodуляція або профілактичне антибактеріальне покриття.

Таким чином, генетика стає не лише інструментом прогнозування, а й компасом у виборі клінічної стратегії. І хоча сьогодні це ще не рутинна, але недалеко майбутнє – вже точно.

Епігенетика: коли гени залишаються незмінними, але все працює інакше

Ми звикли вважати, що якщо ген не мутований, то з ним усе гаразд. Але життя значно складніше. І тут на сцену виходить епігенетика – наука, яка показує, що гени можуть бути «тихими» або «активними» залежно від того, як організм керує їхньою роботою. І хоча сама послідовність ДНК не змінюється, ефект від цього може бути колосальним.

Для простоти – уявімо собі гени як нотний запис, а епігенетичні механізми – як диригента. Один і той самий запис може звучати по-різному: ніжно, драматично або зовсім не грати. Так само і в клітині – ген може бути присутній, але якщо його робота «заглушена» (скажімо, за допомогою метилювання ДНК або модифікацій гістонів), він не буде виконувати свою функцію. І саме такі

зміни дедалі частіше пов'язують із ризиком передчасного запуску пологів.

Сьогодні ми знаємо, що епігенетичні зміни можуть виникати як у результаті спадковості, так і під впливом середовища – харчування, стресу, інфекцій або навіть умов внутрішньоутробного розвитку. Наприклад, доведено, що жінки, які зазнають хронічного стресу або мають порушення сну під час вагітності, можуть демонструвати епігенетичне пригнічення генів, відповідальних за контроль запальної відповіді. І це, у свою чергу, створює «фон» для передчасного запуску родової активності.

Одне з ключових досліджень, проведене за участі вагітних із ризиком дРПП, показало, що рівень метилювання у промоторній ділянці гена **NR3C1** (того самого, що кодує глюкокортикоїдний рецептор) був значно вищим у групі, яка народила до 32 тижнів. Що це означає? Гормон стресу – кортизол – присутній, але чутливість до нього змінена. Це спотворює фізіологічну відповідь на стрес і може змінити таймінг родової активності.

Плацента як дзеркало епігенетичних процесів

Плацента – це не просто тимчасовий орган, що живить плід. Вона надзвичайно чутлива до всіх змін, які відбуваються в організмі матері. І саме в її тканинах епігенетичні зсуви проявляються найвиразніше. Не дивно, що багато дослідників сьогодні розглядають плаценту як своєрідну «епігенетичну мапу» вагітності – з усіма відбитками стресів, запалень, гормональних впливів.

Одним із найбільш досліджуваних аспектів є зміни метилювання ДНК у плацентарній тканині. Було виявлено, що у жінок, які народили передчасно, спостерігаються специфічні патерни метилювання в регуляторних ділянках генів, пов'язаних із запаленням (**IL6**, **TNFA**) та гормональною відповіддю (**CRH**, **NR3C1**). Ці зміни не є випадковими – вони формуються під дією факторів середовища і можуть передувати клінічним проявам.

Іншими словами, плацента ніби «пам'ятає», через що пройшов організм матері, і транслює цю інформацію у власну роботу. Якщо таких сигналів надто багато або вони надто інтенсивні – запускається передчасне «відкриття» родового сценарію. Це – свого роду адаптація, але не завжди на користь.

Не менш цікаво, що частина епігенетичних змін може виникати ще до вагітності – наприклад, у жінок із метаболічним синдромом, ожирінням або порушенням сну. І ці зміни можуть зберігатись і транслюватися в ризик дРПП вже під час виношування наступної дитини. Таким чином, мова йде не лише про події вагітності, а про довготривалі механізми епігенетичної пам'яті.

Епігенетичні мітки: від прогностичних моделей до інструментів втручання

Серед усіх напрямів сучасної біомедичної науки епігенетика, мабуть, одна з тих, що найбільше вражає своєю перспективністю. Вона не лише заглиблюється у фундаментальні механізми клітинної регуляції, а й дає чіткий натяк на те, що ці механізми – змінні. Якщо спадкова інформація, закладена в ДНК, залишається незмінною протягом усього життя, то епігенетичні «позначки» – ті самі метильні групи, модифікації гістонів, некодуючі РНК – реагують на оточення і в принципі піддаються зовнішньому впливу. Це відкриває вікно можливостей не лише для прогнозу, а й для цілеспрямованої профілактики.

Дедалі більше досліджень показують, що характерні патерни метилування певних ділянок ДНК – наприклад, в генах, які відповідають за імунну відповідь, чутливість до гормонів чи регуляцію запалення – можуть бути біомаркерами ризику передчасного пологового процесу. Особливо інформативними ці маркери стають у поєднанні з традиційними клінічними показниками: довжиною шийки матки, наявністю в анамнезі передчасних втрат, концентрацією фетального фібрoneктину тощо.

Але прогностичний потенціал – це лише один бік медалі. Інше, не менш важливе питання: чи можемо ми втручатися в ці процеси? Сьогодні не існує жодного «епігенетичного препарату», який би прицільно коригував патерни метилування у вагітних жінок. Та разом із тим, з'являються докази, що спосіб життя, раціон харчування, рівень стресу, навіть якість сну можуть істотно впливати на епігенетичний ландшафт. І що важливо – ці впливи є зворотними.

Із цього випливає цікава ідея: в майбутньому, можливо, ми зможемо проводити епігенетичне тестування у вагітних – не інвазивно, за допомогою аналізу крові або зразків епітелію – щоб оцінити ризик передчасних пологів ще до появи клінічних ознак. І, маючи цю інформацію, вчасно призначати підтримувальну терапію: від нутрицевтичних комплексів до індивідуально підбраного режиму навантажень і відпочинку. Іншими словами, ми рухаємося до того, щоб зробити акушерство не просто персоналізованим, а й по-справжньому превентивним.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИКА ДУЖЕ РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ОБМЕЖЕННЯ

Клінічні критерії дуже раних передчасних пологів: що ми справді можемо розпізнати?

Коли лікар-акушер чує словосполучення «дуже ранні передчасні пологи», за ним завжди стоїть набагато більше, ніж просто термін. Це – напружений момент вибору, де на кін поставлено життя і матері, і дитини. І водночас це ситуація, в якій діагностика залишається надзвичайно складною: межі між загрозою і незворотнім процесом іноді надто розмиті, а клінічні прояви можуть бути як мінімальними, так і хибноспокійними. У класичному розумінні діагноз «передчасні пологи» ставиться за наявності регулярних, прогресуючих перейм, змін шийки матки (вкорочення, згладження, відкриття) та/або передчасного розриву плодових оболонок. Та у випадку дуже раних термінів – 22–28 тижнів – ці критерії часто є недостатньо чутливими, а подеколи і зовсім непридатними. Відчуття, з яким стикається лікар у таких ситуаціях, схоже на спробу розпізнати мелодію у шумі – щось вловлюєш, щось інтуїтивно відчуваєш, але до певності ще далеко.

І саме в цьому полягає парадокс: чим важливішим є вчасне розпізнавання дРПП, тим складніше воно в реальній практиці. Вагітна може мати невиразний дискомфорт унизу живота, періодичні тягнучі болі, які не супроводжуються явними змінами шийки – і все це на фоні абсолютно стабільних загальних показників. Чи є це

початком пологів, чи це лише адаптація матки до зростання тиску всередині? Далеко не завжди відповідь очевидна. Крім того, шийка матки – один із ключових об'єктів спостереження при загрозі дРПП – не завжди поводить ся «канонічно». У деяких жінок процес дилатації розгортається стрімко, без жодних попереджень; у інших – шийка може бути трохи вкороченою ще з першого триместру, але без динаміки. Стандартне трансвагінальне вимірювання довжини шийки має свою діагностичну цінність, та не є абсолютном. При довжині <25 мм ризик, безумовно, зростає, але це не означає, що обов'язково настане передчасне розродження. А при довжині понад 30 мм теж не можна бути певним, що ситуація стабільна.

Інша проблема – це суб'єктивність сприйняття симптомів. Жінка може не надати значення слабким переймоподібним відчуттям або вважати незначні виділення нормою. І навпаки – тривожність або попередній негативний досвід можуть змусити звернутися до пологового відділення при мінімальних скаргах. У такій ситуації клініцист часто стоїть перед дилемою: реагувати агресивно, госпіталізуючи для проведення токолізу або курсу стероїдної профілактики, або дотримуватись вичікувальної тактики. Але обидва варіанти мають свою ціну: перший – надмірну медикалізацію, другий – ризик пропустити вирішальний момент.

Не менш складним аспектом є диференціація між дРПП та фізіологічною підготовкою матки. Починаючи з другого триместру, матка може демонструвати епізодичні скорочення – так звані перейми Брекстона-Гікса. Вони, зазвичай, безболісні, короточасні і не ведуть до змін шийки матки. Але в окремих випадках саме вони стають першим дзвінком – і, як показує практика, відрізнити «помилкові» перейми від початку істинної родової діяльності не завжди під силу навіть досвідченому акушеру.

Крім того, ключову роль у діагностичному процесі відіграє динаміка. Одинокий вимір або оцінка в одній точці часу рідко дає вичерпну інформацію. Іноді лише за добу-дві ситуація кардинально

змінюється: шийка, яка ще вчора була стабільною, починає відкриватися; перейми – наростають у частоті й інтенсивності. У цьому контексті особливо цінними стають спостереження «в реальному часі» – ретельне моніторування, повторні огляди, використання шкал оцінки ризику.

Скажімо, шкала Bishop, хоча й була розроблена для оцінки готовності до індукції пологів, може давати певну інформацію і при оцінці шийки в разі загрози передчасного розродження. А такі клінічні інструменти, як шкала Creasy або система оцінки ризику ACOG, допомагають стандартизувати підхід і не пропустити важливих чинників – навіть коли лікар має справу з досить «млявою» клінічною картиною.

У реальному житті діагностика дРПП – це не стільки питання формальних критеріїв, скільки мистецтво клінічного чуття. Це той випадок, коли анамнез і уважне, спокійне спілкування з пацієнткою можуть дати більше, ніж десяток лабораторних і апаратних тестів. Адже жінка, яка вже пережила втрату на 26 тижні, краще за будь-який УЗД-датчик відчує, що щось «йде не так». І лікар, який уважно слухає, часто вловлює ці сигнали ще до того, як вони проявляться на КТГ чи в шийці матки.

Усе це говорить про те, що клінічний підхід не можна зводити лише до «чек-листу». Так, стандарти мають бути, і вони є – але вони повинні слугувати опорою, а не обмеженням. Іноді саме відмова від шаблонності рятує життя. Коли акушер не заспокоюється фразою «виділення в межах норми» чи «шийка ще закрита», а просить залишитися під наглядом ще на день – бо щось у нього «не сходиться», бо є інтуїтивне відчуття ризику. У дРПП така клінічна інтуїція – не менш важливий інструмент, ніж УЗД-апарат або тест на фетальний фібрoneктин.

Однак важливо пам'ятати і про зворотний бік. Перенадмірна настороженість теж не завжди корисна. Вона може призводити до хибнопозитивних діагнозів, зайвих госпіталізацій, призначення

токолітичної терапії там, де її не потрібно. Врешті, це створює три-можне середовище як для пацієнтки, так і для медичної команди. Баланс – от ключове слово. І саме його ми шукаємо, коли формуємо підхід до жінки з підозрою на дРПП.

Потрібна не лише клінічна обізнаність, а й довіра – як до пацієнтки, так і до своєї команди. Коли акушер-гінеколог, неонатолог, перинатальний психолог, медична сестра – працюють як єдиний механізм, коли обговорення ризиків і тактики ведення ведеться відкрито й прозоро, коли жінка не почувається ізольованою у своєму страху – тоді ймовірність помилки значно знижується.

Оцінка плода – ще один критично важливий компонент, без якого неможливо повноцінно оцінити ситуацію. Часто саме фетальний стан підказує, з якою клінічною ситуацією ми маємо справу. Наприклад, при істинному дРПП на межі життєздатності нерідко спостерігаються ознаки функціональної зрілості, які не відповідають гестаційному віку: тонус, активність, виражені ди-хальні рухи, навіть дозрівання плаценти – усе це ніби натякає, що організм «знає», що пологи ось-ось настануть. Іноді плід буквально «підказує» лікарю, що час обирати тактику – підтримувати ва-гітність далі або готуватися до розродження.

Навколоплідні води – ще одне вікно у внутрішньоутробне сере-довище. Їх об'єм, прозорість, наявність включень чи домішок – усе це в комбінації з іншими ознаками дозволяє сформувати загаль-ну картину. ОлігогіDRAMніон чи, навпаки, полігіDRAMніон можуть свідчити про хронічний стрес, плацентарну недостатність або порушення фетального розвитку, що, у свою чергу, впливають на ймовірність передчасних пологів.

Не варто забувати і про так звані субклінічні ознаки – невира-жені симптоми, які самі по собі нічого не значать, але в сукупності можуть бути ключовими. Наприклад, незначний лейкоцитоз крові без інших проявів інфекції, або помірне підвищення температури, або ж поява емоційної лабільності у жінки, яка до того була ста-

більною – усе це може бути першими штрихами тієї картини, яку ще не «намалювали» жодні аналізи.

Саме тут стає очевидною цінність мультидисциплінарного підходу. Діагностика дРПП – це не зона відповідальності лише акушера. Іноді саме уважний неонатолог, який проводить пренатальне консультування, звертає увагу на тривожні деталі. А іноді саме досвідчена акушерка першою помічає зміни у поведінці пацієнтки, яких не видно з результатів обстежень. Коли всі фахівці працюють як єдине ціле – ми маємо шанс зловити цей тонкий момент, коли ще не пізно вплинути.

Усі ці спостереження нагтовхують на простий, але важливий висновок: діагностика дуже ранніх передчасних пологів – це не формула і не набір цифр. Це процес, що вимагає уважності, клінічного досвіду, відкритості до пацієнтки і – не менш важливо – командного підходу. Тут кожна дрібниця може мати значення: від інтонації у словах жінки до легкого напруження передньої черевної стінки, яке сприймається не як тонус, а як передвісник змін.

Звісно, ми не маємо права ігнорувати стандарти – і не повинні. Але й обмежуватися ними – небезпечно. Пологи – це жива, динамічна подія. І якщо мова йде про надзвичайно ранній термін, коли ставки особливо високі, ми просто зобов'язані бути гнучкими. Вибір між спостереженням і активним втручанням – це завжди ризик. Але якщо цей ризик зважений, обґрунтований і підтриманий міждисциплінарним обговоренням – він стає керованим.

На практиці це означає, що жодне рішення не має ухвалюватися ізольовано. Неонатолог має знати, в якому стані шийка матки. Акушер повинен розуміти, яка ймовірність життєздатності плода саме в цьому центрі. Психолог має знати історію втрат, а медична сестра – відчувати, як жінка реагує на процедури. Лише тоді ми можемо сказати, що робимо все можливе.

І зрештою, головне – не забувати, що за кожним протоколом, алгоритмом чи клінічним критерієм стоїть реальна історія. Іноді

– дуже непроста, з болем і тривогою, але й з надією. І наше завдання – не загубити цю історію в числах і звітах. Бо саме в ній – сенс нашої роботи.

Інструментальні методи: УЗД, КТГ, оцінка шийки матки

У ситуаціях, коли клінічна картина не дає однозначної відповіді, саме інструментальні методи стають нашими «очима» – тим, що дозволяє зазирнути у ті процеси, які відбуваються у тілі жінки та плода поза межами суб'єктивного сприйняття. Ультразвукова діагностика, кардіотокографія, трансвагінальна оцінка шийки матки – це не просто технології. Це – мова, якою говорить акушерство, коли хоче бути точним.

УЗД як багатовимірне джерело інформації

Сучасне ультразвукове дослідження (УЗД) – це вже давно не просто візуалізація плода. Це цілий комплекс оцінок, який охоплює анатомічні, гемодинамічні та навіть функціональні параметри. Саме при підозрі на дуже ранні передчасні пологи роль УЗД зростає у кілька разів, адже воно дозволяє:

- **Оцінити стан шийки матки:** довжина, внутрішній осьовий канал. Наявність «віялоподібного розкриття» є предиктором пологового процесу.
- **Визначити життєздатність плода:** серцебиття, рухова активність, оцінка біофізичного профілю.
- **Виявити ознаки фетального дистресу** або початкової затримки розвитку: зміни в фетометрії та доплерометрії.
- **Оцінити об'єм і характер навколоплідних вод:** полігідрамніон або олігогідрамніон можуть бути непрямими маркерами порушення адаптації.

Особливої уваги заслуговує **доплерометрія** – один із най-

більш чутливих інструментів для виявлення порушень матково-плацентарного кровотоку. У ситуаціях дРПП ми нерідко стикаємося з субклінічними формами гіпоксії, які ще не проявляються змінами, фіксованими кардіотокографією (КТГ), але вже дають про себе знати у вигляді підвищеного індексу резистентності в артеріях матки або зниженням діастолічного компонента в артерії пуповини.

Трансвагінальне УЗД шийки матки: простий вимір із складною інтерпретацією

У практиці діагностики дРПП трансвагінальна оцінка шийки матки стала свого роду золотим стандартом. Її переваги очевидні: мінімальна інвазивність, висока точність, можливість повторного моніторингу. Але водночас цей метод вимагає тонкого клінічного чуття – адже цифра сама по собі ще не є вираком.

Довжина шийки менше 25 мм у терміні до 28 тижнів вважається прогностично несприятливою. Проте важливо не лише значення, а й **динаміка**. Якщо шийка була 30 мм і за кілька днів стала 20 мм – це набагато тривожніший сигнал, ніж стабільні 22 мм протягом кількох тижнів. Ще один тонкий момент – **фуннелінг** (funnel - синдром – віялоподібне розкриття внутрішнього зіву). За наявності такого феномену, навіть при збереженій довжині, ризик дРПП зростає суттєво.

Є також питання щодо використання трансабдомінального УЗД як попереднього методу. У практиці це зручно, проте варто пам'ятати, що точність цього способу значно нижча, особливо у ранніх термінах, коли шийка матки може бути не візуалізована повністю. Тому рішення про діагноз на основі трансабдомінального дослідження – скоріше орієнтир, ніж підстава для дій.

КТГ: чутливий, але не специфічний інструмент

Кардіотокографія – ще один компонент комплексної оцінки, який у контексті дРПП має свою специфіку. Основна проблема – **низька специфічність**. У дуже ранньому терміні серцевий ритм плода від природи менш варіабельний, і навіть нормальна КТГ може викликати підозри у клініциста, особливо якщо бракує досвіду.

Утім, при динамічному спостереженні КТГ може стати цінним джерелом інформації. Зниження варіабельності, поява децелерацій, втрата реактивності – усе це свідчить про адаптаційні труднощі плода, які можуть випереджати клінічну картину на 24–48 годин. І саме в цьому вікні клінічних сумнівів ми маємо шанс на інтервенцію.

Окремо слід згадати **сучасні методи автоматизованої інтерпретації КТГ** – вони можуть бути корисними у стаціонарах із великим потоком пацієнток або недостатнім досвідом молодших лікарів. Але і тут діє головне правило: рішення ухвалює не алгоритм, а лікар, який бачить пацієнтку, її анамнез і всі супутні фактори.

Комбіновані підходи: більше, ніж сума частин

Окремо кожен метод – УЗД, КТГ чи оцінка шийки матки – має свої обмеження. Але коли ми поєднуємо їх у логічну схему спостереження, виникає синергія. Наприклад, якщо трансвагінальне УЗД демонструє коротку шийку з **funnel**-ефектом, доплерометрія вказує на підвищену резистентність у плацентарному кровотоці, а КТГ – на ранні ознаки дистресу, це створює переконливий патерн, який набагато важче проігнорувати.

Водночас комбінація нормальних результатів може дати нам важливе «вікно спокою» – час для пролонгуючої терапії, корекції фонової патології або просто спостереження. І це не менш цінно:

можливість не втручатися, коли це справді не потрібно, – одна з ознак зрілої клінічної стратегії.

Деякі дослідження пропонують навіть **формалізовані скринінгові шкали**, що комбінують кількісні та якісні параметри: довжину шийки, рівень фетального фібронектину, результат доплерометрії, анамнез передчасних пологів. Такі підходи вже тестуються в клініках Європи та США, хоча до рутинного впровадження ще не дійшли. Вони дозволяють перейти від суб'єктивного враження до об'єктивного прогнозу.

Інструментальні методи в діагностиці дуже ранніх передчасних пологів – це не лише техніка, а спосіб бачити більше, ніж дозволяє клінічне обстеження. Їхня сила – у деталях, у динаміці, у вмінні поєднувати окремі «сигнали» в єдину картину. Але водночас жоден з них не дає абсолютної істини. Саме тому ключовим залишається інтегрований підхід: оцінка всього комплексу даних, з урахуванням анамнезу, клінічного статусу, лабораторних і інструментальних знахідок.

Коли ми вчимося читати ці сигнали уважно, з повагою до індивідуальності кожної вагітності, ми поступово переходимо від реактивної до превентивної медицини – де рання діагностика дозволяє виграти не просто дні чи тижні, а долі.

Біомаркери верифікації дуже ранніх передчасних пологів: орієнтири в морі невизначеності

У ситуації, коли клінічна картина надто тонка або двозначна, а інструментальні методи дають лише припущення, ми шукаємо більш надійні опори – **молекулярні маркери**, здатні підтвердити або спростувати наші підозри. У випадку дРПП це особливо важливо: будь-яке необґрунтоване втручання може мати надто високу ціну, як і згаяний час.

Саме тому біомаркери стали фокусом багатьох досліджень ос-

таних років. Вони дають змогу поглянути на ситуацію глибше – не через симптом, а через механізм: запалення, деградацію матриксу, активацію імунної відповіді, фетоплацентарний стрес. Але тут і виникає парадокс: чим більше ми дізнаємося про ці молекули, тим чіткіше розуміємо, що ідеального маркера не існує. Принаймні поки що.

Фетальний фібронектин: старий знайомий у новій ролі

Найбільш вивченим і широко використовуваним біомаркером у контексті передчасних пологів є **фетальний фібронектин** (fFN). Це глікопротеїн, який діє як «біологічний клей» між хоріоном і децидуальним шаром. У нормі він присутній у вагінальних виділеннях до 22 тижнів і після 37-го. Виявлення його в інтервалі між цими термінами – ознака порушення інтеграції плодово-материнського з'єднання.

Значення fFN особливо високе у терміни до 30 тижнів, коли клінічні рішення найскладніші. При його **негативному результаті (менше 50 нг/мл)** ймовірність пологів протягом наступних 7 днів надзвичайно низька – і це дозволяє уникнути непотрібних госпіталізацій, призначення глюкокортикоїдів або агресивної токолітичної терапії.

Проте позитивний результат – не завжди вирок. Він лише вказує на підвищений ризик і потребу у динамічному спостереженні, а не на невідворотність дРПП. Чутливість і специфічність fFN коливаються в межах 70–85%, що вимагає його поєднання з іншими критеріями – довжиною шийки, анамнезом, УЗД-картиною.

PAMG-1 і IGFBP-1: маркери, що «чують» підготовку до пологів

У доповнення до fFN, увагу дослідників привертають білки плаценти, які з'являються у вагінальному середовищі при мікро-

пошкодженнях оболонок або порушенні цілісності фетального міхура. Один із них – **PAMG-1 (placental alpha microglobulin-1)** – має надзвичайно високу специфічність до амніотичної рідини і в нормі майже не виявляється у півховому середовищі. Тест AmniSure, заснований на його детекції, широко використовується для підтвердження ПДРПО, навіть у випадках без явного підтікання навколоплідних вод.

Що важливо – PAMG-1 не лише сигналізує про втрату цілісності оболонок, а й опосередковано вказує на запущений каскад передчасної пологової діяльності. І хоча його діагностична роль більше стосується диференціації допологового розриву оболонок, у структурі дРПП з його допомогою можна чітко окреслити момент, коли ситуація переходить з «загрози» в «реалізацію».

Інший маркер – **IGFBP-1 (insulin-like growth factor-binding protein 1)** – має більш складну природу. Він бере участь у регуляції росту та розвитку плода, але при запальному ушкодженні оболонок потрапляє у вагінальні виділення. Експрес-тести, засновані на його визначенні, (наприклад, **Actim PROM**) чутливі навіть до незначної дифузії амніотичної рідини, і тому є корисними на етапі первинної діагностики.

Обидва маркери дозволяють уточнити діагноз у **контексті ДПРПО**, що є причиною третини дРПП. Але вони також можуть бути корисними у складних клінічних сценаріях, коли симптоматика мізерна, а рішення про госпіталізацію і початок лікування потрібно приймати негайно.

Цитокіни, CRP, MMP-9: запалення, яке можна виміряти

Коли ми говоримо про передчасне розродження, яке має запальну природу – а таких випадків більшість серед дРПП – стає очевидним, що запальні біомаркери можуть бути ключем до ранньої діагностики. І хоча ідея вимірювати запалення не нова,

сучасні методи дають можливість зробити це точніше й більш прогностично.

Інтерлейкін-6 (IL-6) – це, без перебільшення, зірка в панелі запальних цитокінів. Він підвищується як у крові матері, так і в амніотичній рідині при наявності внутрішньоутробного запалення. Що особливо важливо – рівень IL-6 починає зростати ще до появи клінічних симптомів або змін у лейкоцитарній формулі. Його концентрація добре корелює з ризиком хоріамніоніту, неонатального сепсису та несприятливого перинатального прогнозу.

C-реактивний білок (CRP) – один із найстаріших та найпростіших у використанні маркерів запалення, який, утім, не втратив своєї актуальності. Його підвищення свідчить про системну відповідь організму на запальний тригер і має певну цінність, особливо у поєднанні з іншими показниками. Проте його специфічність у контексті дРПП невисока – CRP може зростати і при інших станах (наприклад, банальній вірусній інфекції), тому завжди важливо оцінювати динаміку та взаємозв'язок із клінікою.

ММР-9 (матриксна металопротеїназа-9) – це фермент, який бере участь у деградації позаклітинного матриксу. Його активність у амніотичній рідині або вагінальних виділеннях вказує на ремоделювання оболонок, що передує або супроводжує ДПРПО. Підвищення рівня ММР-9 є важливою ознакою «деструктивної» компоненти дРПП – особливо тоді, коли паралельно фіксується активація цитокінового каскаду.

Оцінка цих маркерів – особливо у комбінації – дає змогу верифікувати приховане запалення, передбачити несприятливий розвиток подій і своєчасно скоригувати тактику ведення пацієнтки.

Фетальні біомаркери: коли плід «говорить» про небезпеку

В діагностиці дРПП знайшлося місце не тільки для материнських, а й для фетальних маркерів. Якщо розглядати дРПП як ре-

зультат взаємодії плодової та материнської імунних систем, сигнали, що надходять з боку плода, можуть бути ранніми й дуже інформативними.

Один із таких маркерів – sST2 (soluble ST2). Це розчинна форма рецептора до інтерлейкіну-33, який бере участь у імунній відповіді. При запаленні плаценти чи оболонки, його рівень може змінюватись, що слугує маркером ускладнень.

HSPA1A (heat shock protein 70) – ще один перспективний кандидат. Цей білок теплового шоку активується у відповідь на клітинний стрес, зокрема – гіпоксію або запалення. Виявлення HSPA1A у навколоплідних водах або пуповинній крові може свідчити про активацію фетального стрес-каскаду – і це важливий сигнал, що плід вже залучений у патологічний процес. Особливо це актуально в умовах субклінічного запалення, коли зовні немає жодних ознак.

Вказані маркери можливо комбінувати з іншими показниками, що дозволяє створювати діагностичні моделі, які враховують як материнські, так і фетальні молекулярні маркери джерела даних. Деякі центри використовують в роботі платформи, здатними не лише виявляти ризик дРПП, а й прогнозувати тяжкість перинатального стану новонародженого.

Від одного аналізу – до комплексного розуміння

Можна сказати, що ми поступово відходимо від ідеї «чарівного маркера», який сам по собі здатен дати відповідь, чи є ризик передчасних пологів. Натомість на перший план виходить **комплексний підхід**, де кілька показників оцінюються разом, а їхнє значення розглядається у контексті клінічної картини кожної конкретної пацієнтки.

У такому підході поєднуються:

- добре відомі маркери – як-от фетальний фібронектин (fFN),

- нові й перспективні – IL-6, MMP-9, sST2, білки теплового шоку,
- запальні індикатори – CRP, прокальцитонін,
- а подекуди – навіть **епігенетичні профілі** або **метаболітні відбитки**.

Ці маркери не просто вивчаються самі по собі, а інтегруються у моделі – алгоритми, що враховують також УЗД-показники, довжину шийки матки, анамнез, супутні захворювання. І тут уже не обійтися без **цифрових технологій** – штучного інтелекту, машинного навчання, складних статистичних моделей. Це поки що не повсякденна реальність, але багато команд у світі активно рухаються в цьому напрямі – і результати обнадійливі.

Є й інший бік медалі – **практичне застосування**. Для лікаря важливо не просто отримати результат аналізу, а зрозуміти, як його використати: змінити тактику? Пролонгувати вагітність чи навпаки – готуватися до дострокового розродження? Призначити антибіотики чи прогестерон? І тут потрібна чітка система – щоб дані працювали на користь матері та дитини, а не створювали зайві запитання.

Ми все більше вчимося слухати організм – не лише жінки, а й плода. Біомаркери стають голосом, який може заздалегідь попередити: «Щось не так». І хоча цей голос ще не завжди чіткий, він стає все гучнішим і зрозумілішим. І саме це дає шанс не тільки передбачити проблему, а й вчасно втрутитися.

Алгоритми діагностики дуже ранніх передчасних пологів

Коли йдеться про загрозу дуже ранніх передчасних пологів, лікар часто опиняється перед складним вибором. З одного боку – є ознаки, які можуть свідчити про початок розродження: біль, тонус матки, незначні геморагічні виділення. З іншого – немає чітких доказів, що процес дійсно запущено. А час іде. І це не просто години

– це каскад запальної реакції, який в певний момент стає невідворотним, та плід, який може не вижити за умов невчасного втручання або, навпаки, необґрунтованого стимулювання подій.

У таких ситуаціях особливо важливо мати **алгоритм** – не як шаблон, а як опору. Це спосіб зібрати всі доступні дані, розкласти їх у логічному порядку і прийняти рішення, яке буде не лише клінічно обґрунтованим, а й прогнозовано безпечним. Бо коли мова йде про 24–28 тижнів гестації, ціна помилки – надто висока.

Алгоритм – це не лише перелік аналізів і обстежень. Це **структура мислення**, яка дозволяє не загубитися серед суперечливих симптомів, не впасти в паніку чи, навпаки, не відкласти дію до останнього моменту. І чим чіткіше він адаптований до конкретної клінічної ситуації, тим більша ймовірність, що рішення буде вірним.

Поетапність – ключ до точності

Сучасний алгоритм діагностики дуже ранніх передчасних пологів умовно можна розбити на **три послідовні рівні**: оцінка клінічної картини, інструментальна верифікація та біомаркери. І хоча сам підхід уже знайомий, справжня складність – у деталях: що саме оцінювати, коли, як інтерпретувати, і головне – що робити з отриманими даними.

Перший рівень – клінічне обстеження

Починається все зі збору анамнезу: чи були вже передчасні пологи, чи є фактори ризику – коротка шийка, багатоплідна вагітність, інфекції? Потім – симптоми: переймоподібний біль, тиск унизу живота, виділення, особливо з прожилками крові або зміною кольору. Тут важливо не переоцінити й не недооцінити – бо іноді вагітна не відчуває жодного дискомфорту, але процес уже пішов.

Другий рівень – візуалізація і вимірювання

Ультразвукове дослідження шийки матки – один із базових кроків. Довжина менше 25 мм у другому триместрі значно підвищує ризик передчасних пологів, особливо якщо є ще й funneling-синдром (внутрішнє відкриття внутрішнього вічка). Інколи саме ці міліметри стають вирішальними для вибору тактики. Не менш важливо оцінити тонус матки, кількість навколоплідних вод, стан плода.

Третій рівень – біомаркери

Фетальний фібронектин, PAMG-1, IGFBP-1 – це не просто модні слова. Це реальні інструменти для оцінки, чи є активація пологової діяльності або мікрозапальні процеси, що її провокують. Особливо важливе їхнє значення у «сірих зонах» – коли шийка матки ще не вкорочена критично, але клініка викликає занепокоєння.

Адаптація алгоритму до терміну гестації

Ще одна принципова річ, про яку часто забувають у повсякденній практиці – це контекст гестаційного віку. Алгоритм оцінки пацієнтки на 27 тижні має істотно відрізнятися від того, що застосовується на 32–34 тижні. Бо ризики, прогнози і навіть допустимі втручання – зовсім інші.

У терміни до 28 тижнів – найбільший виклик полягає в тому, що клініка ще може бути мінімальною, але наслідки – фатальними. Тут алгоритм має бути особливо чутливим до незначних змін. Наприклад, поява фетального фібронектину або прогресивне вкорочення шийки матки навіть без перейм – сигнал до пролонгаційних заходів і госпіталізації.

У діапазоні 28–32 тижні – ми частіше маємо справу з клінічно помітними симптомами, і алгоритм зсувається в бік активного диференціювання: це справжні пологи, загроза передчасних пологів

чи хибні перейми. Тут роль КТГ зростає – варто уважно оцінювати тонус матки, реактивність серцевого ритму плода. Біомаркери залишаються цінними, але контекст їх тлумачення вже трохи інший.

Після 32 тижнів – алгоритм поступово наближається до класичної акушерської моделі. Проте навіть тут є нюанси: якщо маємо ситуацію з високим ризиком інфекції або вже перенесеним ДПР-ПО в анамнезі, навіть «пізні» дРПП вимагає адаптованого підходу.

Таким чином, **жоден алгоритм не є універсальним**. Його треба не просто знати, а вміти «підлаштовувати» під клінічну картину, іноді – буквально в реальному часі. Саме це відрізняє протокол від клінічного мислення.

Командна оцінка: коли одна голова – добре, але краще три

Одна з ключових помилок у веденні випадків з підозрою на дуже ранні передчасні пологи – діяти «всліпу», орієнтуючись лише на власну думку або обмежену інформацію. Натомість, у складних клінічних ситуаціях значення має **мультидисциплінарна взаємодія**. І мова не про формальні консилиуми, а про реальну співпрацю – акушера, неонатолога, лабораторного фахівця, а подекуди й інфекціоніста чи генетика.

Неонатолог у діагностичному алгоритмі? Безумовно, так.

Бо саме він може оцінити шанси новонародженого на виживання в конкретному терміні, враховуючи всі фактори: від маси тіла до стану легенів. Його оцінка – не просто прогностичне доповнення, а елемент, який може змінити рішення про продовження вагітності чи підготовку до екстреного розродження.

Лабораторія та інфекційний контроль – критичні ланки.

Високочутливі тести на фетальний фібрoneктин, IL-6, CRP, лейкоцитарну формулу, аналізи на латентні інфекції – усе це доповнює клінічну картину і дозволяє з більшою впевненістю будувати логіку дій.

УЗД-спеціаліст – не просто технічний виконавець.

Його інтерпретація – шийка матки, ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку, стан плаценти, навколоплідних вод – часто має вирішальне значення. І тут важлива не лише наявність результату, а й правильна комунікація між лікарями.

Це все – частина алгоритму. Він не лише про «що зробити», а й про «хто має оцінити» і «як ми взаємодіємо». Без цього, навіть найточніші аналізи можуть не спрацювати, якщо будуть проігноровані або хибно інтерпретовані.

Коли алгоритм дає збій: клінічні пастки, що маскуються під дРПП

Навіть найретельніший алгоритм – не захист від помилок, якщо в ньому неправильно розставлені акценти або проігноровані контекстні деталі. І в акушерстві, на відміну від точних наук, формула не завжди працює однаково. Є речі, які «ламають» алгоритм або з самого початку вводять у хибний діагностичний напрям.

Неспецифічні симптоми – класика ситуації, коли тривога перевищує об'єктивну загрозу. Наприклад, незначний тонус, помірні тягнучі болі, без змін на шийці – і вже починається каскад втручань. У таких випадках надважливо чітко оцінити об'єктивні показники: довжина шийки матки (менше 25 мм), наявність фетального фібрoneктину, запальні маркери. Без цього – будь-яке рішення буде приблизним.

Фальшива позитивність біомаркерів – ще одна пастка. Наприклад, підвищений рівень CRP на фоні інфекції сечових шляхів може виглядати як початок пологової активності. І якщо забути про диференційний аналіз, легко втратити з поля зору справжню причину.

Переоцінка УЗД-ознак – іноді шийка виглядає короткою на одному етапі, але без динаміки чи додаткових симптомів. Тут

важливо не поспішати, а повторити дослідження у динаміці або комбінувати з іншими методами (наприклад, тест на фетальний фібронектин). Інакше ризик – або зайвого втручання, або, навпаки, прогавлення справжньої загрози.

Емоційний тиск пацієнтки – не менш потужний фактор. Жінка, яка вже має в анамнезі втрату або ускладнення, може інтерпретувати кожен симптом як катастрофу. І завдання лікаря – не лише заспокоїти, а й не дозволити цій тривозі надмірно вплинути на клінічне рішення. Алгоритм тут – якраз та опора, що допомагає залишитися в зоні об'єктивності.

Усі ці ситуації – не винятки, а **частина повсякденної реальності**. Саме тому ефективний алгоритм – це не догма, а жива структура, яка має адаптуватися до контексту, бути відкритою до уточнень і завжди залишати місце для клінічного мислення.

Крок за кроком: побудова клінічного алгоритму діагностики дРПП

Насправді, ефективний алгоритм діагностики – це не складна багаторівнева система, а **логічна послідовність рішень**, що враховує клінічну ситуацію, ризики й доступні ресурси. Пропонуємо умовно поділити його на кілька ключових етапів.

1. Первинна клінічна оцінка

Це точка входу. Саме тут лікар фіксує скарги, анамнез, перебіг поточної вагітності. Основні питання:

- Чи є тягнучі болі внизу живота?
- Чи має місце підтікання навколоплідних вод?
- Чи були передчасні пологи в анамнезі?
- Чи є скорочення матки?

Вже на цьому етапі варто активізувати увагу, якщо є кілька тригерів одночасно – наприклад, тягнучі болі + вкорочена шийка в анамнезі.

2. Оцінка шийки матки (трансвагінальне УЗД)

Це один із **наріжних каменів діагностики**. Довжина шийки менше 25 мм у терміні до 28 тижнів – чіткий предиктор ризику. Ще більш тривожним є funneling (внутрішнє відкриття внутрішнього вічка) або значна динаміка укорочення за короткий час. На цьому ж етапі можна оцінити інші параметри: кількість навколоплідних вод, стан плаценти, активність матки (візуалізація скорочень).

3. Біохімічні маркери

Тут ми говоримо не лише про фетальний фібрoneктин (fFN), а й про інші параметри:

- **fFN** – позитивний результат у терміні 22–33 тижнів значно підвищує ймовірність пологів у найближчі 7–14 днів.
- **PAMG-1 (placental alpha microglobulin-1)** – надчутливий до ПРПО.
- **Інтерлейкіни (IL-6)** – ранній предиктор внутрішньоутробної інфекції.
- **CRP** – хоч і неспецифічний, але корисний у динаміці.

Цей блок дозволяє **об'єктивізувати ризик** і прийняти рішення – продовжувати спостереження, госпіталізувати чи починати підготовку до розродження.

4. Оцінка скорочень матки

КТГ у таких термінах не завжди інформативна, однак її доповнює електрогістерографія (якщо доступна), що дозволяє фіксувати інтенсивність скорочень. При цьому важливо пам'ятати, що самі по собі скорочення – не показ до втручання, якщо немає змін шийки.

5. Комбіноване рішення

Остаточне клінічне рішення ґрунтується на сукупності даних:

- Симптоми + коротка шийка + позитивний ФФН = висока ймовірність ДРПП.

- Тонус без змін шийки + негативний ФФН = низький ризик, показане спостереження.
- Підозра на ПРПО + РАМГ-1 (+) = госпіталізація і пролонгуюча стратегія.

Це вже **не просто діагностика**, а своєрідне клінічне моделювання – оцінка ризиків, прогнозів і план дій.

Підсумок: алгоритм як компас, а не як інструкція

У нашій щоденній практиці ми не працюємо за підручниками – ми працюємо з людьми. І тому будь-який алгоритм діагностики, навіть найдетальніший і найточніший, – це лише орієнтир, а не жорстка інструкція. Він допомагає навести фокус, нагадати, на що звернути увагу, і не випустити щось важливе. Але найголовніше – він має лишати простір для клінічного мислення.

Коли ми підозрюємо дРПП, немає одного-єдиного «маячка», який би сказав: так, це точно вони. Є ціла низка ознак – клінічних, інструментальних, біохімічних – які разом складають цілісну картину. І тут важливо бачити не лише цифри чи результати аналізів, а й саму пацієнтку – з її тривогами, історією, тілесними відчуттями, сподіваннями. Хтось має тягучі болі, але абсолютно спокійну шийку. Хтось приходить із позитивним фетальним фібрoneктином, але жодного симптома. Хтось – просто з поганим передчуттям, яке іноді виявляється не таким уже й безпідставним. Саме тому діагностика дРПП – це не набір тестів, а процес діалогу між клінічними даними й досвідом лікаря.

Алгоритм – це наш компас. Але напрям обираємо ми самі. І найкраще, що він може нам дати, – це впевненість у тому, що рішення було обґрунтованим, зваженим і персоналізованим. Бо саме такий підхід – основа якісної, сучасної, людяної медицини.

Диференційна діагностика дРПП

У клінічній практиці, особливо на етапі приймального відділення чи консультації вагітної зі скаргами на болі, тонус або незвичні відчуття, діагностичний фокус лікаря – не стільки у підтвердженні самого факту передчасних пологів, скільки у виключенні інших, часто схожих за проявами станів. Особливо це стосується дуже ранніх термінів – до 28 тижнів, коли симптоматика може бути мізерною, а ризики – надзвичайно високими.

Навіщо взагалі потрібна диференційна діагностика при дРПП? Відповідь проста: тому що не всі передвісники – це пологи, і не всі симптоми, які схожі на передчасне розродження, справді ним є. Інколи ми маємо справу з фізіологічними переймоподібними відчуттями, інколи – з латентною інфекцією, інколи – з патологією сечовивідної системи або навіть психоемоційним станом жінки. А рішення, яке ми ухвалимо – госпіталізувати чи спостерігати, починати токолітичну терапію чи дати спокій – буде прямо залежати від точності нашого діагнозу.

Фізіологічні скорочення матки проти істинної пологової діяльності

У другому триместрі матка може періодично скорочуватися – це добре відомі перейми Брекстон-Хікса. Вони короткочасні, нерегулярні, безболісні або слабко дискомфортні, і не викликають змін у шийці матки. Їх легко сплутати з початком передчасних пологів, особливо у тривожних або первородячих пацієнток. Але істинна пологова діяльність завжди супроводжується прогресивними змінами шийки – вкороченням, розкриттям, динамікою. Тут ключовим є трансвагінальне УЗД: якщо шийка матки стабільна (не коротшає, немає фунелінгу), а симптоми зникають після відпочинку – скоріше за все, мова про фізіологію.

Загострення інфекцій: сечові шляхи, піхва, шийка матки

Інфекції – один із найчастіших і водночас найбільш підступних "маскувальників". Наприклад, гострий цистит може супроводжуватися спазмом матки, болями внизу живота, підвищенням тонусу – усе це часто імітує передчасну пологову діяльність. Те саме стосується вагінітів, бактеріального вагінозу, інфекцій шийки – вони можуть викликати продукцію простагландинів, що провокує перейми. Лабораторна діагностика тут незамінна: аналіз сечі, бакпосів, мазки, ПЛР-тести на ЗПСШ. І якщо інфекція виявлена – лікування її може зняти симптоми, навіть без жодного втручання у перебіг вагітності.

Істміко-цервікальна недостатність: "німа" загроза

ІЦН – один із найбільш підступних сценаріїв, адже може тривалий час не мати клінічних симптомів. Жінка може відчувати себе цілком добре, але шийка матки вже значно вкорочена або навіть почала відкриватися. Часто саме в таких випадках відбувається ПРПО без явних скорочень – і пацієнтка потрапляє до лікарні вже з вираженою втратою плодових оболонок у цервікальному каналі.

Єдиний надійний метод діагностики – трансвагінальна сонографія. При довжині шийки <25 мм у терміни до 24–26 тижнів, особливо за наявності воронкоподібного розширення або змін у структурі внутрішнього вічка, ІЦН потрібно розглядати як ймовірний діагноз.

Підозра на передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП)

ПВНРП – одне з найнебезпечніших ускладнень вагітності, яке, на жаль, іноді може маскуватися під клініку передчасних пологів.

І хоча класичний випадок супроводжується болем, гіпертонусом матки, кров'янистими виділеннями та погіршенням стану плода, на ранніх етапах (особливо при частковому або маргінальному відшаруванні) симптоми можуть бути стерті. Важливою «червоною лампочкою» тут є зміни на КТГ – зниження варіабельності, пізні децелерації. Також характерним може бути гіпертонус, який не зменшується після відпочинку, а навпаки – наростає. Допомогає УЗД із доплерографією: хоча саме відшарування може бути не завжди візуалізоване, підозру викликає гіпоехогенна зона за плацентою, зміни кровотоку плода, ознаки гіпоксії.

У таких випадках важливо не зволікати з діагностикою – ПВ-НРП вимагає негайного акушерського реагування, і зволікання може коштувати життя плоду.

Апендицит, пілонефрит та інша неакушерська патологія

Не всі болі внизу живота – це пологи. Іноді за ними ховаються гострі хірургічні стани: апендицит, перекрут кисти, гострий пілонефрит, уролітіаз. У другому триместрі апендицит може проявлятися атипово – болем у правому підребер'ї або навіть у ділянці нирки. А біль на тлі пілонефриту може викликати рефлекторний тонус матки, який важко відрізнити від пологової активності.

Орієнтуємося на системні ознаки: лихоманка, тахікардія, лейкоцитоз, зміни в аналізі сечі, підвищений CRP, реакція на знеболювальні. Якщо щось з цього «не лягає» в акушерську картину – шукаємо інше джерело.

Психоемоційні фактори та соматоформні розлади

Певна частина жінок, особливо з високим рівнем тривожності або попереднім негативним акушерським досвідом, можуть мати виражені соматичні скарги при відсутності об'єктивних ознак па-

тології. Напруга, тяжкість внизу живота, навіть відчуття «скорочень» можуть бути психосоматичними. Але – і це критично важливо – ми ніколи не маємо права автоматично трактувати такі симптоми як «вигадані». Насамперед – виключаємо об'єктивну патологію, і лише після цього обережно обговорюємо з жінкою можливу роль стресу, перевтоми, страху тощо.

У таких випадках ефективною може бути короткочасна госпіталізація для спостереження – і для зняття напруги, і для того, щоб дати час на виключення ризиків.

Диференційна діагностика дРПП – це не окрема процедура, а стиль мислення акушера. Це вміння бачити картину в цілому, аналізувати всі можливі сценарії й не піддаватися спокусі зробити швидкий (але потенційно хибний) висновок. Особливо на ранніх термінах, коли кожна година має вагу, важливо бути уважним до дрібниць – анамнезу, УЗД-ознаки, біохімічних показників.

Саме такий підхід дозволяє мінімізувати кількість хибнопозитивних діагнозів дРПП, уникати зайвих госпіталізацій, медикаментозного перевантаження та психологічного стресу для пацієнтки. І навпаки – допомагає вчасно розпізнати ситуації, де зволікання неприпустиме.

РОЗДІЛ 6

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ЗАГРОЗІ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Амбулаторна тактика при виявленні ознак загрози дуже ранніх передчасних пологів

Початок будь-яких змін у стані вагітної часто помітний саме в амбулаторних умовах – під час звичайного візиту до лікаря чи планового огляду. Іноді ці зміни виглядають несерйозно: трохи тягне живіт, з'явилися незвичні виділення, зменшилася рухливість плода або просто виникло відчуття, що «щось не так». Але навіть такі легкі сигнали можуть бути першими ознаками загрози дРПП. Тому саме в амбулаторії, у спокійній і звичній для жінки обстановці, часто постає перше важливе питання: ***чи є зараз привід для тривоги, і що з цим робити?***

Амбулаторна допомога – це не просто початковий етап. Це місце, де приймаються дуже важливі рішення:

- Чи потрібно госпіталізувати вагітну вже зараз?
- Чи можна ще трохи спостерігати?
- Чи варто починати лікування вже на цьому етапі?

Головна мета – не прогавити момент, коли ще можна вчасно втрутитися й не допустити розвитку загрозливої ситуації. І водночас – не створити зайвого стресу, якщо ситуація не є критичною. Тут дуже важливі досвід лікаря, довіра між ним і пацієнткою, уважність до дрібниць.

З чого починається оцінка ризику

На амбулаторному прийомі лікар або акушерка насамперед збирає максимально повну інформацію. Важливо знати:

- Чи були в минулому передчасні пологи?
- Чи робилися якісь втручання на шийці матки?
- Чи є нинішня вагітність багатоплідною або результатом допоміжних репродуктивних технологій?
- Чи з'явилися нові відчуття, яких раніше не було?

Наступний крок – огляд. Якщо є підозра на загрозу передчасних пологів, обов'язково проводиться оцінка шийки матки. Іноді це просто візуальний огляд, а іноді – трансвагінальне УЗД, яке дозволяє точно виміряти довжину шийки. Якщо шийка коротша за 25 мм – це серйозний аргумент на користь того, що потрібне додаткове втручання або навіть госпіталізація. У деяких клініках також доступні тести на специфічні білки у вагінальному секреті – фетальний фібронектин або IGFBP-1. Їх можна використати як допоміжні індикатори ризику.

Як лікар приймає рішення: спостерігати чи госпіталізувати?

Після збору всіх даних – анамнезу, результатів огляду та обстежень – лікар має зробити непростий вибір: залишити жінку вдома під наглядом чи направити її до стаціонару. Це рішення завжди приймається індивідуально, але є кілька типових сценаріїв, які допомагають зорієнтуватися.

Сценарій 1. Ризик низький, стан стабільний

Жінка почувається добре, немає активних скарг, шийка матки має нормальну довжину, а попередній анамнез не викликає особливого занепокоєння. У такій ситуації можна залишити її на ам-

булаторному спостереженні. Важливо при цьому пояснити, на що звертати увагу вдома, і визначити дату наступного візиту або повторного УЗД.

Сценарій 2. Виявлені окремі тривожні ознаки

Наприклад, у жінки є легкі болі внизу живота або трохи скоротилася шийка матки, але ще в межах норми. У такому разі можливе більш часте спостереження, контроль довжини шийки через 7–10 днів, іноді – початок профілактичної терапії (наприклад, призначення прогестерону). Якщо ситуація не погіршиться – можна продовжувати амбулаторне ведення.

Сценарій 3. Високий ризик або підозра на активний процес

Це вже ситуація, яка потребує негайної реакції. Якщо шийка матки значно вкорочена (наприклад, <15 мм), або з'явилися регулярні скорочення, або позитивний тест на фетальний фібрoneктин – краще не зволікати й направити жінку до стаціонару. Там можна буде провести глибше обстеження та вжити заходів для пролонгації вагітності.

Що можна зробити вже на амбулаторному етапі

Навіть якщо не виникає потреби у негайній госпіталізації, лікар має у своєму арсеналі певні дії, які можуть суттєво вплинути на перебіг вагітності. Ось деякі з них:

- **Призначення вагінального або перорального прогестерону.** Його ефективність доведена у жінок із короткою шийкою матки або в анамнезі передчасними пологам.
- **Рекомендації щодо режиму.** Інколи достатньо лише зменшити фізичне навантаження, обмежити тривалі поїздки чи підняття важкого.

- **Психоемоційна підтримка.** Важливо знизити рівень тривоги, дати жінці відчуття, що вона не залишилася наодинці зі своєю проблемою.
- **Контроль інфекцій.** За потреби – обстеження на бактеріальний вагіноз, інфекції, що передаються статевим шляхом або призначення місцевої санації.

Такі кроки – прості, доступні, але вони можуть стати вирішальними, якщо зроблені вчасно. Головне – бачити загальну картину, враховувати всі деталі, навіть ті, що спочатку здаються незначними.

Коли важлива командна робота: роль міждисциплінарного підходу

Ведення вагітної з ризиком дРППі навіть на амбулаторному етапі – справа не тільки одного акушера-гінеколога. Часом саме спільна робота кількох фахівців допомагає побачити ситуацію глибше й ухвалити правильне рішення.

Наприклад, якщо у жінки є супутні захворювання – діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, аутоімунні стани – бажано залучити до оцінки терапевта або профільного спеціаліста. При виявленні ознак інфекційного процесу – мікробіолога чи інфекціоніста. Якщо ж у пацієнтки вже були втрати вагітності на ранніх термінах, або вона проходила лікування безпліддя – варто врахувати думку репродуктолога або спеціаліста з ведення вагітності високого ризику.

Крім того, чимало рішень потребують участі психолога або психотерапевта. Жінки з високим ризиком передчасних пологів часто мають підвищену тривожність, страх перед втратою, втому від постійної напруги. Професійна підтримка може стати важливою частиною загального підходу – не менш важливою, ніж УЗД або аналізи.

Чіткий маршрут – менше ризиків

Для більшості вагітних жінок важливо не лише отримати кваліфіковану медичну допомогу, а й розуміти, **що на неї чекає далі**. Чіткий маршрут ведення – це не лише формальність, а реальний спосіб зменшити тривожність, уникнути зволікань і не втратити дорогоцінного часу.

У практиці це означає, що після першого огляду жінка повинна чітко знати:

- Який у неї рівень ризику?
- Чи потрібно терміново лягати до лікарні, чи можна залишитися вдома?
- Коли наступний огляд і яке обстеження треба зробити?
- Чи потрібна терапія – і яка саме?

Добре, коли у медичного закладу вже є **внутрішні протоколи або маршрути**, за якими ведуться вагітні з ризиком дРПП. Це дозволяє кожному члену команди діяти впевнено, не витрачаючи час на пошуки рішень з нуля. Але навіть за відсутності таких протоколів важливо, щоб у кожного лікаря був напрацьований власний чіткий підхід. І, звісно, жінка повинна мати можливість **легко зв'язатися зі своїм лікарем**, якщо її стан зміниться. Простий телефонний контакт, чіткі інструкції у разі нових симптомів – усе це підвищує ефективність амбулаторного ведення і знижує ризик несподіваних ускладнень.

Коли потрібна повторна оцінка

У разі, якщо лікар вирішив поки що не госпіталізувати жінку, дуже важливо визначити **терміни контрольного огляду**. У практиці зазвичай орієнтуються на 7–10 днів, особливо якщо були виявлені якісь початкові ознаки загрози. Повторне УЗД для вимірювання шийки матки, контроль симптомів, при потребі – аналізи на маркери інфекції чи тест на фетальний фібрoneктин.

Якщо ж стан жінки навіть незначно погіршується – з'являється біль, тиск унизу живота, відчуття скорочень – бажано не чекати планового візиту, а діяти швидше. Усе, що змінюється, – важливо, особливо у вагітних з уже наявними факторами ризику.

Нові можливості амбулаторного моніторингу: контроль – без тиску

Сучасна амбулаторна допомога – це вже не лише кабінет лікаря, тонометр і паперова картка. Сьогодні все більше клінік переходять до *розширеного спостереження*, що включає не лише очні візити, а й *дистанційний моніторинг, електронні щоденники, професійні мобільні застосунки та навіть елементи телемедицини*. Для жінки це означає одне: вона не залишається наодинці, навіть якщо перебуває вдома. Наприклад, якщо лікар просить щодня вести спостереження за тонусом матки, характером виділень, рівнем тривоги – це вже частина амбулаторного контролю. Деякі заклади надають жінкам спеціальні *моніторингові трекери*, в яких можна фіксувати самопочуття, прийом ліків, сигнали тривоги. Лікар може бачити ці дані й за потреби швидко реагувати. Усе це дозволяє змістити фокус: замість постійного перебування в лікарні – *впевнене та безпечне перебування вдома*, з можливістю повернутися до стаціонару тільки тоді, коли це дійсно необхідно. Такий підхід не лише підвищує комфорт жінки, а й знижує психологічне навантаження та рівень госпіталізацій, які іноді можна уникнути.

Роль самоусвідомлення та активної участі вагітної

Ще один важливий момент – це *залученість самої жінки*. Амбулаторне спостереження буде ефективним лише тоді, коли пацієнтка розуміє, на що звертати увагу й чому це важливо. Тому кожній жінці з групи ризику потрібно давати не просто загальні поради, а *чітку інструкцію дій*, яка написана зрозумілою мовою й адаптова-

на до її конкретної ситуації. Це може бути невеличка пам'ятка або рекомендації, записані разом із лікарем під час прийому:

- На що звертати увагу?
- Що вважається нормою, а що має насторожити?
- Коли телефонувати лікарю, а коли – негайно їхати до пологового?

Більшість жінок дуже відповідально ставляться до своєї вагітності, але часто просто не мають чітких орієнтирів. А коли така орієнтація з'являється – тривога зменшується, зростає впевненість у собі та довіра до медичної системи. Тобто виникає партнерство, а не ієрархія, і це завжди працює краще.

Що є основою ефективної амбулаторної тактики?

Підсумовуючи все сказане, можна виділити кілька ключових принципів, які лежать в основі **якісної амбулаторної допомоги** при загрозі дуже ранніх передчасних пологів:

Уважність до деталей. Іноді саме дрібниця – короткий коментар жінки, зміна в інтонації, ледь помітний симптом – підказує лікарю, що ситуація змінюється. Амбулаторний етап – це про тонке чуття та досвід.

Стратифікація ризиків. Уміння розпізнати, хто з пацієнток має найвищий ризик, дозволяє правильно розподілити ресурси, уникнути як гіпердіагностики, так і недооцінки небезпеки.

Партнерська взаємодія з жінкою. Не лише інформування, а й активне залучення у процес прийняття рішень, навчання самостереженню, формування впевненості.

Гнучкість у тактиці. Амбулаторний етап – це динаміка. Ситуація може змінитися щодня, і завдання лікаря – залишатися уважним, зберігаючи відкритість до перегляду стратегії.

Доступність зворотного зв'язку. Можливість швидко звернутися до свого лікаря у разі змін стану – критично важлива для ефективного спостереження.

Амбулаторна тактика при загрозі дуже ранніх передчасних пологів – це не про "наближення до пологів", а навпаки, про **спробу виграти час**, стабілізувати ситуацію на ранньому етапі, поки ще можливо уникнути важких сценаріїв. І чим раніше розпочато грамотне амбулаторне ведення, тим вищі шанси на благополучне завершення вагітності.

Госпітальний менеджмент дРПП: принципи пролонгації вагітності та підтримувальні стратегії

Навіщо госпіталізувати – і що насправді відбувається за дверима стаціонару

Коли жінка з загрозою дуже ранніх передчасних пологів (дРПП) потрапляє до стаціонару, її першою реакцією зазвичай є хвилювання. Часто – не лише за дитину, а й через невизначеність: що далі? Наскільки все серйозно? Чи є ще шанс зберегти вагітність?

І ось тут починається один із найбільш делікатних і відповідальних етапів усього маршруту – **госпітальне ведення**, де головна мета – **виграти час, стабілізувати стан** і створити максимально сприятливі умови для пролонгації вагітності. Іншими словами – не допустити, щоб пологи почалися раніше, ніж дитина зможе вижити або народитися без тяжких ускладнень.

Усе, що відбувається в стаціонарі в ці дні чи тижні, – це складна, але дуже злагоджена система дій: від медичних процедур і моніторингу до психологічної підтримки й чіткої комунікації з родиною.

Перші 24 години: найважливіше – не поспішати, але й не зволікати

Після госпіталізації команда лікарів стикається з найпершим і найважливішим завданням: **оцінити реальну загрозу пологів**. Це той момент, коли кожна хвилина може бути вирішальною. Адже потрібно не лише зібрати анамнез і провести обстеження, а й оперативно зважити:

- Чи це вже початок пологової діяльності?
- Чи можна ще стабілізувати ситуацію?
- Які ризики для плода?
- Яка тактика буде найбільш безпечною?

На цьому етапі зазвичай проводять:

- **Оцінку шийки матки** (внутрішнє акушерське дослідження, за необхідності – трансвагінальне УЗД);
- **Ультразвукову оцінку плода та плаценти** – включно з кількістю навколоплідних вод і доплерометрією;
- **Кардіотокографію** – для оцінки тонуусу матки та стану плода;
- **Аналізи на інфекційні чинники**, маркери запалення, сечу, мазки.

Це також час, коли **жінка повинна отримати чітке пояснення, що відбувається**, у простій і зрозумілій формі. Бо навіть найідеальніший протокол нічого не вартий, якщо пацієнтка не відчуває себе частиною процесу.

Пролонгуюча стратегія: як виграти час, коли рахунок іде на дні

Після того як проведено первинну оцінку стану, головне питання, яке стоїть перед командою лікарів – **чи можна зупинити або сповільнити процес передчасного розродження?** І якщо відповідь бодай частково позитивна – активується так звана **пролонгуюча стратегія**. Її суть – зробити все можливе, аби **відтермінувати пологи бодай на кілька днів, а бажано – на тижні**. Навіть кілька додаткових днів можуть критично змінити шанси на виживання дитини, особливо у терміни до 28 тижнів.

Стратегія пролонгування включає одразу кілька важливих напрямів:

Токолітична терапія – препарати, що пригнічують скорочення матки, особливо у випадках, коли вже є регулярні перейми. Це

може бути ніфедипін, сальбутамол, атозібан – залежно від ситуації, протипоказань і доступності. Їх застосування найефективніше саме в короткому «вікні можливостей» – щоби дати час для інших процедур.

Антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому (РДС) – введення глюкокортикоїдів (бетаметазон або дексаметазон) для дозрівання легень плода. Цей етап має чіткі часові межі: оптимально – за 24–48 годин до ймовірних пологів. Саме тому важливо виграти час – і тут токолітики можуть стати союзниками.

Профілактика інфекційних ускладнень – у багатьох випадках загроза дРПП пов’язана з прихованим або активним інфекційним процесом. Антибактеріальна терапія (після отримання аналізів або емпірично) – ще одна опора у пролонгації.

Режим обмеженої активності – іноді просте зменшення фізичного навантаження та емоційного навантаження дає відчутний ефект. У деяких випадках – постільний режим, але лише за обґрунтованими показами, бо надмірне знерухомлення може мати і зворотні ефекти.

Психоемоційна стабілізація – не менш важливий компонент. Напруга, страх, паніка – все це потенційно здатне посилити скорочення матки або порушити гормональний баланс. М’який підхід, пояснення, підтримка, можливість поговорити з психологом або медсестрою, яка не лише «міряє тиск», – усе це частина загальної стратегії.

Командний підхід: коли працюють разом – результат кращий. Госпітальне ведення вагітної з загрозою дуже ранніх передчасних пологів – це завдання, яке виходить далеко за межі виключно акушерської компетенції. У реальних клінічних умовах результат значною мірою залежить від **злагодженості мультидисциплінарної команди**, де кожен фахівець виконує свою, чітко визначену, але водночас тісно пов’язану з іншими роль.

Акушер-гінеколог – центральна фігура, яка координує процес, приймає основні рішення, формує загальну тактику ведення. Водночас він має розуміти межі своєї спеціальності й у потрібний момент залучити інших.

Неонатолог – ключовий гравець, особливо коли мова йде про терміни 24–28 тижнів. Саме він оцінює потенційні шанси плода, готується до передчасних пологів, бере участь у плануванні антенатальної профілактики РДС і забезпечує безперервність догляду після народження.

Анестезіолог та спеціаліст з інтенсивної терапії – якщо жінка має важкі фонові захворювання або стан погіршується, ці фахівці стають невід’ємною частиною команди, зокрема при підготовці до кесаревого розтину або у випадках інфекційно-запального процесу.

Психолог або психотерапевт – їх роль часто недооцінюється, але в умовах тривалої госпіталізації, очікування і невизначеності саме вони допомагають жінці залишатися стійкою, знижують рівень стресу, підтримують її внутрішній ресурс.

Медичні сестри, акушерки, молодший персонал – це ті, хто щодня поруч. Їхнє ставлення, уважність, здатність помічати зміни в настрої або самопочутті пацієнтки – іноді не менш важливі, ніж будь-яке УЗД.

Коли команда працює злагоджено, без змагань за провідну роль, із розумінням, що мета – не лише продовжити вагітність, а врятувати життя й дати дитині шанс на здорове майбутнє, – тоді з’являється справжній ефект мультидисциплінарності.

Динамічне спостереження під час госпіталізації: як оцінюють ефективність стратегії

Госпітальне лікування при загрозі дуже ранніх передчасних пологів – це не «разове» втручання, а *процес, що триває*, іноді

днями, іноді – тижнями. І щоби ця пролонгація не перетворилася на механічне «очікування», потрібен **динамічний підхід**: щоденна оцінка стану жінки, плода, ефективності терапії та ризиків, що можуть з'явитися чи наростати.

Основні напрямки спостереження:

Моніторинг тонуусу матки та активності перейм. Застосовують КТГ або токографію, аналізують зміни в клінічному самопочутті – навіть незначне посилення перейм чи нові скарги можуть стати підставою для корекції тактики.

УЗД-контроль. Регулярне оцінювання довжини шийки матки, кількості навколоплідних вод, стану плаценти та кровотоку (доплерометрія) допомагає фіксувати позитивну або негативну динаміку.

Аналіз загального стану жінки. Температура тіла, частота пульсу, тиск, лабораторні показники (загальний аналіз крові, CRP, прокальцитонін, мазки) – усе це необхідно для виявлення прихованих інфекцій, що часто є ключовим тригером передчасної пологової діяльності.

Спостереження за плодом. Крім КТГ, важливі щоденні суб'єктивні відчуття матері: чи добре рухається дитина, чи змінюється її активність? Іноді саме жінка першою помічає «щось не так» – і це сигнал.

Переоцінка стратегії кожні кілька днів. Якщо спостерігається стабілізація – можна обережно зменшувати інтенсивність терапії. Якщо стан погіршується – перегляд тактики, консультація неонатолога, а іноді – підготовка до дострокового розродження.

Важливо пам'ятати, що **мета не просто затримати пологи, а зробити це безпечно**. Якщо пролонгація несе в собі ризики – наприклад, зростає загроза внутрішньоутробної інфекції, порушується стан плода – тоді пролонгуюча стратегія завершується, і лікарі переходять до підготовки пологів.

Госпітальний менеджмент дРПП: що справді працює

Успішне госпітальне ведення вагітності з ризиком дРПП – це завжди **тонкий баланс між очікуванням і втручанням**. Головна мета – не зупинити пологи будь-якою ціною, а **дати плоду шанс на дозрівання**, зберігаючи при цьому безпеку для матері та самого плода. Коли ми дивимося на пролонгуючу стратегію в цілому, її успіх залежить не лише від лікарських призначень чи протоколів.

Він базується на п'яти ключових засадах:

Вчасне і точне розпізнання клінічної ситуації. Кожна година може бути вирішальною. Саме тому чітка оцінка на старті – критично важлива.

Гнучка й індивідуалізована тактика. Стан кожної жінки унікальний. Не існує універсальної схеми – лише адаптивне мислення, засноване на клініці, досвіді та співпраці.

Міждисциплінарна взаємодія. Коли неонатолог, акушер, анестезіолог і медсестра працюють як єдина команда, пацієнтка це відчуває. І починає вірити, що зможе пройти цей шлях.

Активне залучення самої жінки. Вона має не просто «перебувати у стаціонарі», а бути партнером у процесі: знати, що з нею відбувається, чому саме така тактика обрана, які є альтернативи.

Підтримка на всіх рівнях. Не лише медична, а й психологічна, емоційна, людська. Бо пролонгація – це очікування, а чекати без розуміння та підтримки – складно.

Стаціонар при дРПП – це не просто місце, де «лікують і спостерігають». Це простір, де створюється *мікросистема безпеки*, в якій жінка, навіть у ситуації невизначеності, відчувається не пацієнткою з ризиками, а людиною, яку бачать, чують і супроводжують. І саме в такій атмосфері народжується шанс – на продовження вагітності, на здорову дитину, на гідне материнство.

Протизапальна, антиінфекційна та імунітопротективна терапія у структурі стратегії пролонгування

Чому контроль запалення – це основа успішної пролонгації

При загрозі дРПП увага зазвичай зосереджена на скороченнях матки, шийці, УЗД-показниках і так далі. Але в основі багатьох таких ситуацій часто лежить інше – *тихий, підступний і часто малосимптомний запальний процес*.

Саме внутрішньоутробна інфекція, навіть якщо вона не проявляється температурою чи іншими класичними симптомами, здатна *запустити каскад подій*, що веде до передчасного розродження. Організм жінки намагається захистити себе, виявляє загрозу – й іноді ці захисні реакції закінчуються активацією пологової діяльності, ще до того, як дитина готова до життя поза материнським тілом.

Саме тому *протизапальна та антиінфекційна терапія – це не «опція», а один із головних компонентів* пролонгуючої стратегії. Вона не просто допомагає «заспокоїти» ситуацію, а може кардинально змінити її перебіг, якщо розпочата вчасно.

Інфекція – явна й прихована

Не завжди легко зрозуміти, що саме стало пусковим механізмом загрози пологової діяльності. Іноді жінка не має жодних скарг, температура в нормі, мазки «спокійні» – але шийка скорочується, матка активна, а амніотична порожнина реагує, як на інфекційне подразнення. У таких випадках слід пам'ятати: *запалення може бути «німе», локалізоване в оболонках плодового мішка або плаценті*, й виявити його можливо лише за непрямими ознаками.

Серед типових сценаріїв:

- *Бактеріальний вагіноз або умовно-патогенна флора*, яка активується через гормональні зміни вагітності;

- **Інтраамніотична інфекція** – може починатися без температури, але супроводжується зміною складу навколоплідних вод і активацією простагландинів;
- **Реактивація латентних вірусів** – наприклад, цитомегаловірусу або вірусу простого герпесу, які впливають на імунний фон, створюючи умови для передчасної пологової активності.

Що саме застосовують: фармакологічна основа терапії пролонгування

Якщо ми хочемо не просто затримати пологи, а зробити це безпечно, то маємо працювати з причиною – або принаймні з ключовим тригером. А в ситуації загрози дуже ранніх передчасних пологів таким тригером дуже часто є **субклінічне запалення або мікробна інвазія**. Тому лікування має бути націленим не лише на симптоми, а й на джерело й механізми запалення.

У реальній практиці лікар має у своєму арсеналі три групи засобів:

1) Антибактеріальні препарати

Це перша лінія при підозрі на інфекційний компонент. Вибір антибіотику залежить від багатьох факторів: терміну вагітності, локалізації інфекції (вагінальна, висхідна, системна), тяжкості стану, супутніх хвороб.

Найбільш часто використовувані:

- **Цефалоспорины III покоління** (цефтріаксон, цефотаксим) – широке покриття, безпечні для плода;
- **Метронідазол** – при підозрі на анаеробну флору або діагностований бактеріальний вагіноз;
- **Макроліди** (еритроміцин, азитроміцин) – як альтернатива у випадках алергії або атипової флори;
- **Ампіцилін/сульбактам** – у разі підозри на змішану флору або внутрішньоамніотичну інфекцію.

Важливо: у багатьох випадках антибіотики призначаються ще до отримання результатів посівів – емпірично, за клінічними ознаками або лабораторними показниками запалення.

2) Протизапальні та модуляторні препарати

Це засоби, які не знищують мікроби напряду, але впливають на ланцюг запальних реакцій в організмі. Їх застосування дозволяє стабілізувати фон і зменшити активність пологових шляхів. До них належать:

- *Парацетамол* – як базовий жарознижувальний і знеболювальний засіб;
- *Інгібітори ЦОГ-2* (наприклад, німесулід) – у виняткових випадках, під контролем, у II триместрі;
- *Глюокортикоїди* – дексаметазон або бетаметазон, переважно для стимуляції зрілості легень, але також мають імуносупресивну дію;
- *Імуномодулятори* – препарати, які регулюють відповідь організму на інфекційний фактор (наприклад, ехінацея, поліоксидоній, лактрофлорини – в контексті підтримки бар'єрів).

3) Імуноцитопротективні засоби

Це група препаратів, які набувають дедалі більшої уваги, особливо у веденні вагітностей високого ризику. Вони діють не лише як захист клітин, а й як регулятори місцевого імунітету, стабілізуючи стан оболонки і плацентарного комплексу.

До них належать:

- *Гексопреналін або токолітики з подвійною дією* – пригнічують скорочення й одночасно мають легкий імуносупресивний ефект;
- *Магнію сульфат* – не лише як нейропротектор, а й як модифікатор клітинної активності, особливо при підвищеній збудливості;

- **Амінокислотні комплекси та антиоксиданти** (наприклад, таурин, глутатіон) – для захисту оболонок і профілактики оксидативного стресу;
- **Ліпоєва кислота, вітаміни С та Е** – додаткові засоби з м'яким протекторним ефектом.

Як поєднувати терапію: коли головне – не перестаратися

У реальному клінічному житті не існує універсального «золотого» протоколу, який би підходив кожній жінці. Кожен випадок – особливий. І рішення щодо лікування завжди приймаються **з огляду на загальний стан, термін вагітності, реакцію на терапію, наявність тривожних ознак або супутніх захворювань**.

Часто це більше схоже не на математичне рівняння, а на **тонке налаштування**, як у музиці. Один препарат може бути чудовим у теорії, але в конкретній жінки викликати побічні ефекти або несподівану реакцію. Інший – діяти повільніше, але м'якше. Тут і з'являється потреба в **емпатії з боку лікаря**, вмінні не лише призначати, а й слухати, пояснювати, коригувати тактику разом із пацієнткою.

Часто доводиться **поєднувати кілька напрямів одночасно**:

- Призначати антибактеріальні засоби – з урахуванням толерантності та безпеки;
- Підключати прогестагени – якщо є загроза або коротка шийка;
- Супроводжувати терапію вітамінами чи антиоксидантами, щоби зменшити токсичне навантаження;
- Додати пробіотики або засоби для підтримки мікрофлори – щоб лікування не спричинило нових проблем.

Усе це – не про «багато препаратів», а про **розумне поєднання мінімально достатнього**. Іноді, щоби зберегти вагітність, потрібно не форсувати події, а дати тілу ресурс на відновлення, прибрати запалення, зменшити тривожність – і тоді процес стабілізується сам.

Як зрозуміти, що терапія працює?

Це питання ставлять майже всі жінки вже в перший день лікування: **"А коли стане краще? Як я знатиму, що воно допомагає?"** І відповідь тут ніколи не є чіткою – бо не завжди ефект буде миттєвим. Але є ознаки, на які ми орієнтуємось разом:

Симптоми поступово зменшуються – зникає біль, зменшуються скорочення, знижується відчуття тиску.

Показники стабілізуються – температура, лабораторні маркери, загальний стан.

УЗД-показники не погіршуються – шийка залишається стабільною, навколоплідні води в межах норми.

І головне – **жінка починає відчувати себе спокійніше**, її тривога зменшується, вона починає вірити, що все ще може бути добре.

Іноді цього вже достатньо. Бо лікування – це не лише про аналізи. Це про **відчуття безпеки, розуміння ситуації й надію, що не втрачена**.

А якщо ще немає симптомів? Профілактика, що має значення

Одне з найчастіших питань, яке ми чуємо від жінок із групи ризику: **«Я нічого не відчуваю, але лікар каже, що є загроза. Це означає, що вже пізно?»**

І відповідь тут – однозначно ні. Навпаки, якщо ми маємо змогу втрутитися ще **до появи виражених симптомів**, це відкриває ширший простір для дії, і дуже часто саме така рання профілактика дозволяє уникнути важких сценаріїв.

У випадках, коли загроза дРПП **тільки формується**, а інфекція – лише ймовірний фон, **основа стратегії не в агресивному лікуванні, а в м'якій підтримці**:

Відновлення та підтримка мікрофлори. Це може бути застосування пробіотиків (вагінально або перорально), а також усунен-

ня факторів, що її порушують – часте спринцювання, агресивні засоби гігієни, безконтрольне використання антисептиків.

Місцеве протизапальне лікування. У деяких ситуаціях, коли виявлено неспецифічні ознаки запалення (лейкоцити та значна кількість злущених клітин епітелію, зниження лактобацил у вагінальних виділеннях), призначають м'які локальні засоби – свічки з антисептиками або протизапальними компонентами, які не діють системно, але проявляють локальну протизапальну дію.

Підтримка бар'єрних функцій. Наприклад, достатній питний режим, вітамінна підтримка, лактулоза для профілактики кишкової дисбіотики, що впливає на мікробіоту загалом.

Прогестеронова підтримка. Якщо є показання (наприклад, коротка шийка матки або відповідний анамнез), прогестерон дає не лише гормональну стабілізацію, а й має імуномодулюючий ефект – що теж важливо в запобіганні активації запальних процесів.

Що ще можна зробити – без таблеток

Профілактика – це не лише про ліки. Дуже багато в цій стратегії залежить від **життєвого ритму, психологічного стану, мікросоціуму, в якому перебуває жінка**. Саме тому в клінічній практиці дедалі більше уваги приділяється речам, які раніше вважалися «другорядними», але зараз доведено: вони працюють.

Спокійне емоційне тло. Зменшення конфліктних ситуацій, емоційної напруги, страхів – іноді це може мати більший ефект, ніж розширення антибактеріальної терапії.

Сон і режим. Повноцінний відпочинок, сон не менше 8 годин, мінімізація перевтоми – все це прямо впливає на гормональний фон.

М'яка фізична активність (якщо не протипоказано). Легка йога для вагітних, прогулянки, дихальні практики – сприяють кровообігу, покращують самопочуття, зменшують ризик застійних явищ.

Усе це – не альтернатива терапії, а її **важливе доповнення**, особливо на етапі, коли ще немає клінічної активності, але є фактори ризику. Саме такий підхід – коли лікар бачить людину, а не лише шийку матки чи результат мазка – і є проявом сучасної медицини, що підтримує, а не карає.

Як усе поєднати: терапія, що підтримує, а не виснажує

Головне у пролонгуючій терапії при загрозі дРПП – це **не лише зупинити запалення, а й зберегти природну рівновагу організму**, дати йому змогу виконати свою роботу. Адже вагітність – це не хвороба. Це природний, хоч і дуже чутливий стан, і тому лікування має бути не агресивним, а мудрим.

Якщо є **ознаки інфекційного процесу** – ми діємо активно: підключаємо антибіотики, коригуємо фонову флору, прибираємо запалення.

Якщо є лише **ризик**, але клініки немає – ми підтримуємо: укріплюємо захисні бар'єри, працюємо з мікробіотою, даємо імунній системі ресурс.

Якщо є **психоемоційна напруга** – ми не ігноруємо її: слухаємо, пояснюємо, іноді просто дозволяємо видихнути, не поспішаючи.

Іноді весь успіх полягає не у кількості призначень, а в **точності моменту, коли лікар обрав не поспішати, а підтримати**. Саме така медицина сьогодні – медицина співчуття, логіки і здорового балансу між втручанням і довірою до організму.

Протизапальна, антиінфекційна та імуноцитопротективна терапія – це не лише групи препаратів. Це **підхід**, філософія ведення вагітності, коли ми не боремося з природою, а **працюємо разом з нею**, допомагаючи в потрібний момент, коригуючи, захищаючи – і вірячи, що навіть у складних ситуаціях завжди є шанс. Адже кожен збережений день вагітності – це ще один шанс для дитини народитися більш готовою до життя. А отже – це варто зусиль, часу, терпіння і довіри між жінкою та її лікарем.

Терапевтичні протоколи при ПДРПО у терміні до 28 тижнів: клінічне рішення та доказова база

Передчасний розрив оболонок: коли все змінюється миттєво

У клінічній практиці мало ситуацій, що настільки раптово змінюють тактику ведення, як **передчасний допологовий розрив плодового міхура** (ПДРПО).

Особливо коли це трапляється на терміні **до 28 тижнів**, коли плід ще не готовий до самостійного життя, а ризики для матері та дитини – максимальні.

Жінка часто не має симптомів до того моменту. Може бути звичайний день, легкий дискомфорт – і раптом з'являються вологі **виділення, які не припиняються**, або просто внутрішнє відчуття, що «щось не так». І тут постає питання:

Це справді підтікання? Якщо так – що робити? Чи є шанси зберегти вагітність? І що важливіше: чекати чи діяти негайно?

У таких ситуаціях, особливо в терміні **24–27 тижнів**, тактика лікаря базується не лише на медичних протоколах, а й на дуже тонкому балансі: між ризиком інфікування, шансом на виживання дитини, станом матері й психологічною готовністю всієї родини до можливого розродження.

Як підтвердити діагноз: чітко, швидко і з повагою до жінки

Перший крок – **встановити, чи дійсно маємо справу з ПДРПО**. Це не завжди просто, особливо якщо об'єм рідини невеликий, а шийка ще закрита.

У сучасній практиці використовують:

- **Клінічну оцінку**: типові ознаки – безперервне підтікання, відсутність ознак запалення, іноді – «волога білизна без болю».

- **Візуальне обстеження в дзеркалах:** шукають ознаки підтікання в задньому склепінні.
- **Спеціалізовані тести:** визначення IGFBP-1, PAMG-1 або фетального фібронектину у вагінальному секреті. Вони мають високу чутливість і специфічність, а головне – дозволяють уникнути непотрібної пальпації чи інвазивних процедур.
- **УЗД:** зниження кількості навколоплідних вод при цілісності оболонки – тривожний сигнал.

Дуже важливо: усі ці обстеження мають проводитися делікатно, з поясненням, що відбувається і чому. Бо момент виявлення ПРПО – один із найтривожніших для жінки, і як лікар поводить себе в ці перші хвилини – таку довіру й отримає далі.

Що каже доказова медицина: варіанти дій при ПДРПО до 28 тижнів

Коли діагноз підтверджено, і ми точно маємо справу з передчасним розривом оболонки недоношеного плода, постають численні складні питання: **Що робити далі? Спостерігати? Госпіталізувати до пологів? Чекати ускладнень? Розроджувати одразу?**

І ось тут важливо сказати прямо: Жодна тактика не є абсолютно правильною чи універсальною. Усе залежить від клінічної ситуації, терміну, наявності інфекцій, стану жінки, стану плода та готовності медичного закладу надати неонатальну допомогу. Однак у доказовій медицині є чіткі орієнтири:

Якщо термін менше ніж 24 тижні:

На цьому етапі ведення вкрай складне. У більшості міжнародних протоколів (ACOG, RCOG, WHO) фаза до 24 тижнів вважається такою, де **немає гарантій виживання плода**, а ризик хоріоамніоніту та сепсису матері значно зростає з кожним днем пролонгації. Тому:

- Обговорюється можливість **очікувальної тактики** лише за відсутності ознак інфекції;
- Ведення проводиться у високоспеціалізованому центрі;
- Обов'язково надається інформована згода з повним поясненням ризиків, зокрема для матері.

Якщо 24–27+6 тижнів:

Це – **перехідна зона**, де вже з'являються шанси на виживання плода, особливо при доступі до сучасної неонатальної допомоги. Тут тактика найчастіше полягає в:

Госпіталізації до стаціонару II–III рівня, бажано – з відділенням інтенсивної терапії новонароджених;

Антенатальній профілактиці РДС – введення глюкокортикоїдів (2 дози бетаметазону або 4 дози дексаметазону), якщо термін <34 тижнів;

Антибіотикотерапії – з метою профілактики хоріоамніоніту (часто: ампіцилін + еритроміцин протягом 7–10 днів або відповідні аналоги), при цьому слід пам'ятати - це не лікування інфекції, а її запобігання;

Моніторингу стану жінки та плода – температурний лист, контроль виділень, УЗД, КТГ, аналізи крові (CRP, лейкоцити, прокальцитонін).

Але найголовніше – **постійна переоцінка тактики**. Якщо з'являються:

- лихоманка;
- болючість матки;
- зміна характеру виділень;
- тахікардія у матері чи плода;
- ознаки дистресу плода – пролонгацію припиняють, і готуються до розродження.

Підтримка в дні невизначеності: що насправді чує жінка

Після встановлення діагнозу ПДРПО на ранньому терміні – навіть коли все вже вирішено клінічно, призначено лікування, є надія на пролонгацію – **найскладніше тільки починається**. Бо попереду – очікування. І саме в ці дні жінка, яка лежить у стаціонарі з тихим страхом за свою ще ненароджену дитину, найбільше потребує **не формальних пояснень, а живої присутності** поруч.

Вона чує, як змінюється інтонація лікаря при кожному огляді. Вона чутливо реагує на те, як сестра кладе руку на плече або просто мовчить, але не відводить погляд.

Вона запам'ятовує кожне «все добре» – і або вірить, або сумнівається, в залежності від того, як це сказано. Тут немає дрібниць. **Бо ці дні – не лише медичні, вони екзистенційні**. Жінка буквально балансує між двома станами: ще не мама, але вже не просто вагітна. І кожен ваш крок – лікування, тиша, діалог – або підтримує її, або посилює самотність.

Що дійсно допомагає в період пролонгації при ПДРПО

Прозорість у комунікації. Пацієнтка має знати, що саме з нею відбувається, чому саме таку тактику обрали. Навіть якщо ви кажете «ми не знаємо напевно», це краще, ніж мовчання.

Обережна надія. Не обіцяти надміру, але й не забирати віру. «Ми робимо все, що можливо. І кожен день – це перемога» – така фраза лікує більше, ніж антибіотик.

Залучення до рішення. Жінка – не об'єкт лікування, а його учасниця. Коли вона знає, що може впливати, питати, вирішувати разом – її стан стабілізується.

М'яке середовище. Усе, що може створити відчуття безпеки: знайоме обличчя, сталий ритм процедур, відсутність зайвого шуму, можливість просто побути в тиші без стресу – це теж частина лікування.

Підведемо підсумки. Ведення передчасного розриву плодового міхура на ранніх термінах – це завжди *ходіння тонкою межою*. З одного боку – прагнення дати дитині шанс дозріти. З іншого – необхідність не допустити, щоб цей шанс обернувся трагедією для матері чи плода через інфекційні ускладнення.

Ключові орієнтири тактики при ПДРПО до 28 тижнів:

Точна, швидка діагностика – з використанням неінвазивних тестів і УЗД.

Пролонгуюче ведення – тільки за умови відсутності ознак інфекції, у стаціонарі з досвідом ведення таких випадків.

Глюкокортикоїди для легеневого дозрівання плода – між 24 і 34 тижнями.

Антибіотикопрофілактика – як захист від ранньої хоріоамніонітної інфекції.

Щоденний моніторинг – як клінічний, так і лабораторний.

Готовність до розродження – у будь-який момент, якщо ситуація погіршується.

Але разом із цим є ще одна не менш важлива складова – людське обличчя лікарської допомоги. Бо навіть найсучасніший протокол не працює сам по собі. Він оживає лише тоді, коли до нього додається увага, чуйність і відчуття, що поруч – не просто фахівець, а людина, яка готова пройти цей шлях разом. ПДРПО у терміни до 28 тижнів – це, можливо, одне з найбільших випробувань для клініциста. Бо тут немає простих рішень. Лише обережна впевненість, співпереживання, чіткість дій і вміння тримати рівновагу між знанням і співчуттям. І саме така рівновага дозволяє зберігати життя, не втрачаючи людяності.

Диференційна діагностика дуже ранніх передчасних пологів

У цьому підрозділі сфокусуємося на тому, *як не помилитися у найскладніших клінічних ситуаціях*, коли симптоми виглядають

загрозливо, але за ними можуть стояти різні причини. Продовжую в науково-емпатичному стилі – з природним викладенням, точністю та повагою до клінічної складності. **Не все, що схоже на пологи, – ними є.** Коли жінка надходить із тягнучим болем унизу живота, відчуттям тиску чи підтікання – перша думка у лікаря: **"Це може бути передчасна пологова діяльність"**. І ця настороженість правильна. Але саме на ранніх термінах – до 28 тижнів – важливо пам'ятати: **існує чимало станів, що імітують дРПП, але потребують зовсім іншого підходу.** Діагноз "дуже ранні передчасні пологи" не має права бути поставленим поспіхом. Бо від цього рішення залежать:

- Тактика госпіталізації;
- Призначення глюкокортикоїдів, токолітиків, антибіотиків;
- Можливе розродження (навіть хірургічне);
- Психологічна напруга для жінки і сім'ї.

Саме тому диференційна діагностика – це **не перестрахування, а етап відповідального мислення**, який рятує від непотрібного втручання – або, навпаки, дозволяє вчасно не прогаяти загрозу.

Основні стани, які можуть імітувати дРПП

Ось найпоширеніші клінічні ситуації, які можуть викликати сумніви:

Фізіологічна активність матки («тренувальні перейми», гіпертонус)

У другому триместрі матка періодично скорочується – це **нормальна адаптаційна реакція**. Але іноді ці відчуття лякають жінку, а інтерпретація їх лікарем без чіткої оцінки може призвести до діагнозу «загроза пологів».

Що допомагає відрізнити:

- Відсутність регулярності, болю, впливу на шийку матки;
- Зміна положення тіла зменшує симптоми;
- УЗД показує стабільну довжину шийки, без funneling-ефекту.

Інфекційно-запальні процеси малого таза

Цистит, пієлонефрит, сальпінгоофорит або навіть загострення ендометріозу – все це може супроводжуватися болем унизу живота, підвищеним тонусом матки, дискомфортом. Іноді жінка сприймає це як початок пологів – і справді, інфекція може спровокувати їх, але **не завжди це вже пологи**.

Що допомагає:

- Локалізація болю не відповідає типовому розташуванню перейм;
- Наявність дизурії, лихоманки, ознак інтоксикації;
- Відсутність змін шийки матки при огляді.

Вагінальні виділення та підтікання, не пов'язані з розривом оболонок

Білі, посилене фізіологічне зволоження слизової, рясні лейкореї – у другому триместрі це явище часте. Іноді жінка відчуває постійну вологість і звертається зі словами: "У мене, здається, підтікають води." Або ще складніше – "Я не впевнена."

Що допомагає:

- Проведення тесту на IGFBP-1 або PAMG-1;
- Огляд у дзеркалах – відсутність «водянистої» рідини;
- УЗД – нормальна кількість навколоплідних вод.

Шлунково-кишкові розлади, що імітують перейми

Це трапляється частіше, ніж здається. Болі при гострому гастриті, коліті, синдромі подразненого кишечника або навіть банальне здуття живота можуть викликати рефлекторний тонус матки, дискомфорт, а іноді й часті позиви до дефекації – усе це жінка може інтерпретувати як «початок пологів».

Як відрізнити:

- Наявність гастроентерологічних скарг (нудота, бурчання, зміни стільця);
- Біль розлитий або чітко пов'язаний із вживанням їжі;

- Відсутність змін шийки матки;
- Нормальне КТГ, спокійне серцебиття плода.

Загроза переривання вагітності (імовірний викидень)

Це особливо складна ситуація в терміни 22–24 тижні, коли ще йде перехід між пізнім абортom і передчасними пологами. Біль унизу живота, кров'яністі виділення, відкриття шийки матки – усе це може трактуватися як початок пологів, але юридично й клінічно тактика може відрізнитись.

Як орієнтуватися:

- Терміни <22 тижнів – найчастіше класифікуються як пізній викидень;
- 22–24 тижні – клінічне рішення ухвалюється індивідуально, з неонатологом;
- Важливо проводити розмову з жінкою делікатно, особливо коли прогноз сумнівний.

Судинні розлади, що можуть викликати схожі симптоми

Іноді варикозне розширення вен малого таза, гематоми, тромбози глибоких вен або навіть невеликі ретрохоріальні крововиливи супроводжуються тиском, болем, напругою, що імітують перейми.

На що звернути увагу:

- Асиметричність симптомів;
- Зміна при зміні положення тіла;
- Відсутність динаміки змін шийки матки;
- Дані УЗД з доплерографією – ключ до розпізнання.

Психоемоційні реакції

Цей фактор часто залишається «за кадром», але він надзвичайно важливий. Жінки з підвищеним рівнем тривоги, посттравматичним стресовим розладом, складним акушерським анамнезом або навіть перевтомлені від тривалого очікування та невизначено-

сті можуть відчувати фізичні симптоми, що імітують пологи – від болю до почастишання тонусу матки.

Як не пропустити суть:

- Уважне, емпатичне спілкування;
- Психоемоційна підтримка;
- Пояснення, що навіть якщо симптоми мають психосоматичну природу – це не «вигадка», а реальний стан, що потребує турботи.

Диференційна діагностика дРПП – мистецтво акушерської уважності

Не поспішати з діагнозом. Дайте собі і жінці час. Один огляд – це ще не рішення.

Оцінювати динаміку. Часто відповідь приходить із часом: змінюється шийка? Активізується тонус? Погіршується самопочуття?

Працювати з командою. Залучення УЗД-спеціаліста, інфекціоніста, неонатолога або психолога не є ознакою слабкості лікаря – це прояв поваги до складності ситуації.

Комунікувати відкрито. «Ми зараз уважно спостерігаємо. Є кілька можливих причин вашого стану, і ми поступово звужуємо коло» – така фраза знімає більше тривоги, ніж «у вас усе добре» без пояснень.

Пам'ятати: жінка – не лише джерело симптомів, а учасниця процесу. Її власні спостереження часто бувають точнішими, ніж одноразовий КТГ.

Диференціальна діагностика – це **не відстрочка дії, а активний пошук істини**, який дозволяє не лише не помилитися, а й зміцнити довіру між лікарем і пацієнткою.

Іноді наймудріше, що може зробити клініцист – це сказати:

«Ми ще не маємо остаточної відповіді, але ми поруч, і не залишимо вас одну з цією ситуацією.»

Це теж лікування. І воно працює.

РОЗДІЛ 7

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ З РИЗИКОМ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Командна модель перинатального супроводу: ролі, відповідальність, синергія дій

Ще донедавна акушер-гінеколог вів вагітність майже «соло» – консультуючись у складних випадках з колегами, але не маючи системної підтримки. Сьогодні – ситуація змінилася. Особливо у випадках ДРПП, де **кожне рішення – це перетин трьох систем координат: материнської, плодово-неонатальної та системної (організаційно-правової).**

Розв'язати складні клінічні вузли можливо лише за умов, де:

- відповідальність розділена між фахівцями,
- рішення ґрунтуються на колегіальності, а не на особистих припущеннях,
- кожен учасник команди чітко усвідомлює власну зону дії.

Це охоплює не лише якість надання допомоги. Це ще й **довіра жінки до системи**, яка має замінити страх на впевненість.

Основні учасники мультидисциплінарної команди

1. Акушер-гінеколог

Центральна фігура, координатор процесу. Саме він/вона ініціює план дій при загрозі ДРПП, організовує госпіталізацію, формує первинну оцінку стану та потребує постійного зворотного зв'язку від інших учасників команди.

2. Неонатолог

Визначає тактику очікування/підготовки до можливих поло-гів, координує підготовку неонатального блоку, оцінює потребу в пренатальній кортикостероїдній профілактиці, антенатальному трансфері. Ключовий фахівець у формуванні прогнозу для плода на межі життєздатності.

3. Інфекціоніст/клінічний фармаколог

У випадках підозри на хоріоамніоніт, TORCH-інфекції, заго-стрення хронічних вогнищ – залучення інфекціоніста критичне. Водночас саме цей фахівець (або клінічний фармаколог) може за-безпечити обґрунтоване призначення антибіотиків, уникнувши поліпрагмазії.

4. Імунолог/репродуктолог (за потреби)

У випадках повторних втрат вагітності, прогресуючого укорочення шийки на тлі гормональної терапії або при підозрі на аутоі-мунний компонент. Забезпечує участь у формуванні індивідуаль-ного плану підтримки.

5. Психолог (клінічний або перинатальний)

Часто недооцінена роль. Але саме психолог може стати тією «опорою», що дозволяє жінці зберігати психологічну рівновагу в умовах тривалого стаціонарного лікування, тривожного очікуван-ня, невизначеності. У разі втрати – супроводжує переживання горя, що критично для збереження репродуктивного здоров'я надалі.

Принципи організації командної роботи: як виникає єдиний голос

1. Спільна відповідальність, а не делегування обов'язків

Успішна команда – це не коли кожен займається «своїм», а коли **рішення приймаються разом**, і кожен усвідомлює наслідки. На-приклад, вибір між терміновим розродженням та пролонгацією вагітності після 24 тижнів не може бути лише справою акушера.

Це має бути **узгоджене рішення акушера, неонатолога і самої жінки**, яка має отримати повну, чесну інформацію.

2. Чітко визначені ролі, але гнучке лідерство

У різні моменти клінічного шляху ініціатива може переходити від одного фахівця до іншого:

- На етапі стабілізації вагітності – провідну роль має акушер.
- Під час підготовки до пологів – головним стає неонатолог.
- При призначенні імунотерапії або вибору антибіотика – важливе слово має фармаколог/інфекціоніст.

Така динамічна структура дозволяє уникнути вузького бачення ситуації й адаптувати дії до змінного клінічного фону.

3. Регулярні консилиуми та короткі «бліц-обговорення»

В умовах госпітального моніторингу жінок із загрозою дРПП надзвичайно ефективними є:

- Щоденні міждисциплінарні обговорення;
- Фіксація погоджених рішень у медичній документації;
- Присутність пацієнтки (за бажанням) – як суб'єкта процесу, а не лише його об'єкта.

Чому без синергії дій результат буде меншим, навіть за наявності ресурсів

Наявність обладнання, медикаментів, навіть досвідчених фахівців – ще не гарантує успіху. І навпаки – **команда, що діє узгоджено**, навіть у скромних умовах може досягти набагато більшого. Бо:

- Вчасно узгоджені рішення – скорочують час до втручання;
- Взаємна повага – знижує рівень клінічного конфлікту та полегшує ведення пацієнтки;
- Командна робота – знижує ризик помилок і надмірної терапії.

У ситуаціях невизначеності саме команда стає простором, де можна спертися на спільний досвід і знайти правильне рішення – не через авторитет, а через діалог.

Командна взаємодія: адаптація до рівня медичної допомоги

1. Амбулаторна ланка (жіноча консультація, сімейний лікар)

На цьому етапі особливу роль відіграє *раннє виявлення факторів ризику*. В ідеалі – вже до 12 тижнів вагітності:

- збір акушерського та загального анамнезу;
- виявлення ознак імовірної цервікальної недостатності;
- оцінка перенесених інфекційних чи імунологічних захворювань;
- визначення потреби у ранньому скеруванні до акушера-гінеколога вищого рівня.

Тут *психологічний контакт і довіра між вагітною та лікарем* мають першочергове значення. Бо саме ці стосунки часто визначають, чи буде дотримано рекомендацій, чи вчасно буде виявлено загрозу.

2. Стаціонари вторинного рівня (перинатальні відділення пологових будинків, міські лікарні)

На цьому рівні формується *первинна міждисциплінарна взаємодія*:

- акушер-гінеколог оцінює стан шийки матки, загальні ризики;
- запрошуються лікар-інфекціоніст або терапевт – при потребі;
- проводиться пренатальна кортикостероїдна профілактика (за показаннями);
- неонатолог готується до можливої евакуації плода (якщо прогноз несприятливий).

Ці установи не завжди мають усі ресурси для ведення дРПП, але їхня здатність швидко зорієнтуватися, ухвалити рішення про трансфер і почати перші кроки допомоги – критично важлива.

3. Перинатальні центри III рівня

Це саме ті установи, де повноцінна *мультидисциплінарна команда функціонує щодня*, а не за викликом. Тут доступні:

- цілодобові акушерські та неонатальні бригади;
- залучення імунолога, генетика, психолога, фармаколога;
- можливість ведення вагітності із серйозними ризиками до межі життєздатності;
- активна участь у наукових дослідженнях і впровадження сучасних протоколів.

Водночас, і тут *успіх залежить від командної атмосфери* – не від статусу закладу, а від якості взаємодії людей.

Команда – не лише професійна структура, а емоційне середовище

Лікар, який кілька разів на день приймає рішення на межі життєздатності плода, не залізний. А неонатолог, який зустрічає дитину вагою 600 грамів – теж. І хоча на поверхні зберігається професійний спокій, усередині завжди є *напруга, відповідальність, виснаження*. Саме тому командна модель має включати не лише функціональні ролі, а й *взаємну емоційну підтримку*. Це може бути проста фраза колеги: «Ти все правильно зробив». Або тиша після складного випадку, коли хтось просто сидить поруч.

Визнання меж власних можливостей – не слабкість, а сила команди

У ситуаціях, коли неможливо передбачити результат, коли навіть найкраща тактика не гарантує успіху – команді важливо *не впадати в самозвинувачення*. Потрібно вміти сказати: «Ми зробили все, що могли. І це було правильно». Інакше – команда вигорає.

Пацієнтка – частина команди

Це ще один важливий аспект. Коли вагітна жінка, яка перебуває у стані тривоги й невизначеності, відчуває, що:

- її чують,
- їй пояснюють без зверхності,
- її думка важлива – вона стає **не пасивним об'єктом медичної опіки, а суб'єктом власного шляху**. І це не тільки підвищує прихильність до лікування – це створює відчуття опори, що є лікувальним саме по собі.

Висновок

Командна модель перинатального супроводу – це **більше, ніж професійна координація**. Це спільна відповідальність, жива взаємодія, чесний діалог. Це сила у багатоголоссі. Це лікарі, які підтримують одне одного, коли важко. Це жінка, яка не залишається сам на сам зі страхом. І саме така модель – найкраща відповідь на виклики дуже ранніх передчасних пологів.

Акушерська тактика: прийняття клінічних рішень на межі життєздатності

Коли ми говоримо про медицину доказів, передусім маємо на увазі статистику. Але акушерство – це не лише про числа, а й про життя, яке формується тут і зараз. І в жодній сфері це не відчувається так гостро, як у ситуаціях, що стосуються **межі життєздатності плода** – зазвичай це період від 22+0 до 25+6 тижнів гестації.

Саме тут, на цьому тонкому рубежі, рішення акушера стає не просто клінічним – воно набуває **екзистенційного характеру**. Чи варто намагатися пролонгувати вагітність за будь-яку ціну? Чи потрібно ініціювати екстрене розродження, ризикуючи недоно-

шеністю, але рятуючи від можливої внутрішньоутробної загибелі? Чи виправдано інтенсивне лікування, якщо прогноз сумнівний? Ці питання – не риторичні. І відповідь на них неможливо знайти у підручнику. Але ми можемо спробувати структурувати підхід, щоб у критичний момент опиратися не лише на інтуїцію, а й на логіку, досвід і, найголовніше, командну підтримку.

Біологічна межа життєздатності: що означають тижні гестації?

Клінічна практика останніх десятиліть чітко окреслює нижню межу життєздатності плода як **22 повні тижні гестації**. Але варто пам'ятати: це лише орієнтир. За цим стоїть надзвичайна міжіндивідуальна варіативність.

- При 22–23 тижнях шанси на виживання новонародженого в умовах повного реанімаційного забезпечення – **менше 10–20%**, при цьому висока частота тяжкої інвалідизації.
- При 24–25 тижнях шанси різко зростають **до 40–60%**, залежно від якості перинатального центру, часу розродження, дозрівання легень (кортикостероїдна профілактика) та низки інших чинників.

Універсальної лінії, за якою починається "життєздатність", не існує. Вона формується на перетині біологічних, клінічних і соціальних факторів.

Визначення межі життєздатності: біологічна, клінічна, етична перспектива

Початок життя на межі

Для більшості людей народження – це початок нового етапу, природний, передбачуваний і підготовлений. Але для деяких дітей цей початок настає **надто рано**. І тоді замість ніжного привітання світ зустрічає їх ламким повітрям інкубатора, катетерами, моніто-

рами, сторонніми голосами. Ці діти – **екстремально недоношені**, і вони народжуються саме тоді, коли ще вчора їхнє життя вважалося «майже неможливим». У центрі цієї теми – **межа життєздатності**. Це не просто число в тижнях. Це – складна сукупність біологічних шансів, клінічної готовності й етичної відповідальності.

Що таке «межа життєздатності» – це не лише про термін

Межа життєздатності плода – це найменший термін гестації, при якому новонароджений має **реальний шанс на виживання поза межами організму матері** за умови надання адекватної медичної допомоги.

Світова медицина тривалий час вважала таким порогом **24 тижні гестації**. Однак останнє десятиліття суттєво змінило картину: сучасні технології дозволяють рятувати деяких дітей, народжених навіть на **22–23 тижні**. Проте виживання тут – не тільки питання техніки.

Визначення межі життєздатності завжди включає **три площини**:

1. Біологічна (фізіологічна зрілість):

Який ступінь зрілості мають легені, мозок, кишківник, шкіра, серце дитини?

2. Клінічна (готовність системи допомоги):

Чи є в закладі відповідна техніка, досвід неонатологів, мультидисциплінарна команда?

3. Етична (право на спробу життя чи вибір на користь паліативного підходу):

Наскільки морально допустимо або зобов'язано «боротися» за дитину, якщо шанси мізерні?

Як змінювалося уявлення про межу життєздатності: від безнадії до надії

Ще 30–40 років тому діти, народжені на терміні до 28 тижнів,

часто навіть не розглядалися як кандидати на інтенсивну терапію. Їхнє життя вважали біологічно незрілістю, а смерть – неминучим завершенням. Прогнози були похмурі, а клінічна філософія – обережно-песимістична.

Але наука змінилася. З'явилися:

- *Перші респіратори для недоношених;*
- *Сурфактантна терапія;*
- *Антенатальні глюкокортикоїди;*
- *Мережі неонатальних інтенсивних відділень;*
- *І найголовніше – фахівці, які повірили, що навіть «23 тижні» не обов'язково означає кінець.*

Це дало початок зміщенню межі життєздатності.

Що ми маємо сьогодні у світі:

- *Японія, Південна Корея, Сінгапур* – активне ведення можливе з 22 тижнів. У деяких центрах понад 50% таких дітей виживають.
- *Швеція, Канада, США* – поступове зниження порогу до 22–23 тижнів, але рішення часто залежить від бажання батьків та ресурсів клініки.
- *Україна та більшість країн Східної Європи* – формально межа життєздатності залишається на рівні 22 тижні або 500 г маси тіла, однак активна допомога найчастіше починається з 24 тижнів, коли шанси стають реалістичними.

І в усіх цих країнах спостерігається одна спільна тенденція: *все більше рішень приймаються не "на рівні держави", а "на рівні команди лікар + сім'я".*

Межа життєздатності – це не лише про виживання

І тут важливо наголосити: сьогодні ми вже не говоримо лише про те, *чи виживе дитина*. Ми говоримо і про *якість життя після виживання*.

Бо порятунок – це не фініш, це лише початок. Дитина, народжена на 23–24 тижні, потребуватиме:

- місяців у реанімації;
- численних втручань;
- довготривалої реабілітації;
- і, можливо, житиме з неврологічними або сенсорними порушеннями.

І саме тому визначення «межі життєздатності» – це *не про те, коли починається життя*, а про те, *коли ми готові боротися за нього – і як довго, якою ціною, за яких обставин*.

Етичний вимір: хто має право вирішувати, і за кого

В момент, коли дитина народжується на межі життєздатності, **жоден клінічний алгоритм не дає готової відповіді**. Бо це – не лише про медицину. Це ще й про **етичний вибір**, який часто робиться у тиші перед неонатальним реанімаційним столиком, коли монітори ще не підключені, а дихання – лише можливість.

Чи варто розпочинати інтенсивну терапію, якщо шанси – менше 10%?

Хто має останнє слово – батьки? лікарі? держава?

А якщо дитина виживе, але матиме тяжкі порушення розвитку – чи буде це перемогою, чи стражданням?

Ці питання не мають універсальних відповідей. Але вони виникають у кожному випадку, коли йдеться про 22–23 тижні гестації. І саме тому в клініках високого рівня існує ціла культура ведення таких ситуацій – не технічна, а людська.

Як приймаються рішення у практиці: реалії та принципи

У більшості країн з розвинутою неонатологією (США, Швеція, Канада) застосовується принцип, що має назву: **"shared decision-making"** – спільне ухвалення рішень.

Це означає:

1. Лікар інформує батьків чесно, але без тиску.

Він надає дані про ймовірність виживання, можливі наслідки, тривалість лікування, але залишає місце для надії, не перетворюючи прогнози на вирок.

2. Батьки мають право обрати – розпочинати активну терапію чи ні.

І це рішення не засуджується, якщо воно приймається з розумінням ситуації. Деякі батьки кажуть: «ми хочемо дати шанс», інші – «ми не хочемо мучити дитину». І обидва рішення мають право на існування.

3. Команда неонатологів веде та підтримує родину незалежно від обраної тактики.

Якщо активна терапія розпочата – команда бореться до кінця. Якщо обрано паліативний супровід – робиться все, щоб дитина померла з гідністю, у теплі, на руках, а не у холоді апаратури.

**Межа життєздатності в Україні:
між протоколом, реальністю і людяністю**

В Україні, як і в багатьох інших країнах пострадянського простору, **формальне визначення межі життєздатності** закріплене у нормативних документах. Відповідно до наказів МОЗ та клінічних протоколів, життєздатними вважаються діти, які народилися:

- **на терміні від 22 тижнів**
- **або з масою тіла від 500 г**

Але це – теоретичний рубіж. На практиці все значно складніше.

Практика: з чого все насправді починається

У більшості перинатальних центрів III рівня в Україні активна допомога найчастіше надається **з 24 тижнів**, якщо є:

- достатня маса тіла (зазвичай понад 600–700 г);
- життєві ознаки (самостійне дихання, серцебиття);

- стабільна або хоча б потенційно стабільна гемодинаміка.

На термінах **22–23 тижні** рішення приймається *індивідуально*, і часто залежить не лише від клінічних показників, а й від:

- ресурсів закладу (чи є сурфактант, високопотіковий респіратор, доступ до лабораторії тощо);
- готовності персоналу взяти на себе тривале ведення;
- стану самої жінки (ускладнення, інфекції, супутні патології);
- і, звісно, *позиції батьків*.

Але в багатьох лікарнях, особливо в регіонах, *рішення нерідко приймається без глибокого обговорення*, а іноді – навіть без участі батьків, або з мінімальним поясненням.

Проблеми, які ускладнюють етичний вибір

Нестача стандартів паліативного ведення для новонароджених. Це часто змушує лікарів або «боротися до кінця», або... не починати нічого.

Юридична невизначеність. Якщо реанімація не розпочата, а дитина подає ознаки життя – чи несуть лікарі відповідальність? Питання часто залишається відкритим.

Психологічна невідготовленість батьків. В момент, коли треба ухвалити рішення, родина часто вперше чує слова «22 тижні» і «ваша дитина – на межі». І, на жаль, далеко не завжди є хтось, хто допоможе їм розібратися.

Межа, що постійно рухається: чи існує вона взагалі?

Сучасна неонатологія змушує нас визнати очевидне: *межа життєздатності – не фіксована лінія*.

Це радше *поле компромісів, знань і співпереживання*, яке щодня змінюється – разом з технологіями, з досвідом, із суспільством.

Сьогодні ми рятуємо тих, кого вчора вважали нежиттєздатни-

ми. Завтра, можливо, будемо боротися ще за менших. Але з цим розвитком приходять не лише сила, а й відповідальність:

- Не просто «включити респіратор», а знати, **чому й навіщо**.
- Не лише орієнтуватися на протокол, а й **чути матір і батька**, їхню історію, їхній біль.
- Не шукати «правильної відповіді», а **бути присутнім**, коли немає простих рішень.

Таким чином, визначення межі життєздатності – це не просто медичне поняття. Це **дзеркало гуманності медицини**.

Бо щоразу, коли на світ приходить дитина на 22-му тижні, лікар стоїть на межі – не лише між життям і смертю, а й між фаховістю та людяністю.

І від того, як він зробить цей крок – залежить не лише доля дитини, а й обличчя всієї медичної спільноти.

Ключові чинники, що впливають на акушерське рішення:

1. Гестаційний вік за результатами раннього УЗД

Найточніший параметр, на якому базується багато рішень. Але навіть тут можлива похибка в межах 5–7 днів, яка може змінити клінічну стратегію.

2. Ступінь зрілості плода

За результатами УЗД оцінюється розвиток головного мозку, легеневої тканини, динаміка серцевих скорочень. Певні ознаки гіпоплазії чи затримки розвитку – серйозний прогностичний фактор.

3. Стан матері

Рівень CRP, ознаки інфекції, багатоводдя, ознаки хоріоамніоніту, індекс шийки матки – усе це може змінити тактику.

4. Наявність супутніх факторів ризику

Багатоплідна вагітність, прееклампсія, кровотеча, аномалії плацентації – кожен з них впливає на шанс дитини не лише народитися, а й вижити.

Алгоритм ухвалення клінічного рішення

Коли вагітність підходить до межі життєздатності плода, рішення акушера – це завжди спроба знайти баланс між пролонгацією та необхідністю негайного розродження. Але цей баланс не формується у вигляді суворої формули. Він складається з кількох кроків, де кожен новий параметр змінює вектор подальших дій.

Крок 1: Визначення гестаційного віку та життєздатності плода

- За УЗД (бажано першого триместру);
- Уточнення з урахуванням ваги, біометричних даних, амніотичної рідини;
- Консультація неонатолога щодо шансів на виживання в конкретному закладі.

Якщо вік гестації 25+ тижнів, зрілість легень хоча б помірна, ризики мінімальні – цілеспрямована пролонгація з моніторингом.

Якщо вік 23–24 тижні, немає тяжких патологій, жінка стабільна – рішення індивідуалізується, обговорюється з неонатологом та пацієнткою.

Якщо вік <23 тижнів, ознаки інфекції, тяжка прееклампсія, ІЗРП 3 ступеня – обґрунтоване рішення про завершення вагітності.

Крок 2: Оцінка стану матері та плода

- Моніторинг температури, пульсу, артеріального тиску, лабораторних маркерів запалення (CRP, лейкоцити);
- КТГ та доплерографія;
- Фетальна біометрія й амніоіндекс.

Стабільна ситуація без ознак інфекції – можливе пролонгування з кортикостероїдами.

Системне запалення, хоріоамніоніт, дистрес плода – доцільне розродження, навіть при гестації <25 тижнів.

Крок 3: Урахування готовності неонатального блоку

- Наявність відділення інтенсивної терапії новонароджених;

- Досвід у веденні дітей <28 тижнів;
- Можливість трансферу матері до перинатального центру до початку пологів.

Якщо дитину немає де виходжувати – важливо максимально відкласти пологи до стабілізації умов або переведення.

Крок 4: Розмова з пацієнткою

Це найважчий, але і найважливіший етап. Пацієнтка має:

- Отримати пояснення стану плода і шансів на життя;
- Знати, що рішення не буде прийняте без її участі;
- Мати час і підтримку для прийняття – не під тиском страху, а з розумінням.

Крок 5: Спільне (мультидисциплінарне) рішення

Ідеальний сценарій – це клінічний консилиум, у якому беруть участь акушер-гінеколог, неонатолог, керівник зміни, іноді психолог чи представник адміністрації. Таке рішення має бути:

- Задokumentоване;
- Обґрунтоване клінічно;
- Підтверджене інформованою згодою пацієнтки.

Тактичні опції в умовах граничного терміну гестації

Коли клінічне рішення ухвалено на користь пролонгації вагітності на межі життєздатності, починається дуже тонка робота – ніби балансування на канаті. Тут немає права на надмір або зволікання. І тому кожен крок – вивірений, але з людяним розумінням того, що ідеальних варіантів не існує.

1. Кортикостероїдна профілактика респіраторного дистрес-синдрому

Показання: Гестаційний вік 23+0 – 34+6 тижнів, загроза передчасного розродження протягом 7 днів.

Препарати: бетаметазон або дексаметазон внутрішньом'язово, у стандартному режимі.

Обмеження: не слід призначати повторні курси без чітких показань – потенційні ризики для плода не менші, ніж користь.

Кортикостероїди – це один із небагатьох інструментів, ефективність яких у таких ситуаціях підтверджена багатьма дослідженнями. Іноді саме вони – межа між життям і тяжкою неонатальною патологією.

2. Антибіотикопрофілактика (при ПДРПО чи клінічних ознаках інфекції)

При підозрі на передчасний розрив оболонок або при мікробіологічно підтвердженому запаленні (наприклад, виявленні патогенів в зразку урогенітальних виділень або підвищеному рівні С-реактивного білка) доцільно застосовувати антибіотики широкого спектру дії – перевага комбінацій, що проникають через плаценту, безпечні для плода, але з ефективністю щодо грамнегативної та анаеробної флори.

Найчастіше використовують: ампіцилін з еритроміцином, цефалоспорини II–III покоління.

Тривалість: 7–10 днів або до розродження, залежно від динаміки клініко-лабораторних показників.

3. Токоліз (пригнічення пологової діяльності)

Це одна з найбільш дискусійних ланок системи надання допомоги при передчасних пологах взагалі, і при дРПП зокрема.

У терміни до 24 тижнів, коли життєздатність плода сумнівна, токолітики застосовуються лише як місток – наприклад, щоб встигнути провести кортикостероїдну профілактику.

Найбільше досліджень – щодо ніфедипіну, атозібану, індометацину. Абсолютне протипоказання – підозра на хоріоамніоніт чи відшарування плаценти.

4. Контроль інфекційного статусу – щодня або кожні 48 годин

У таких пацієнток важливо не просто «спостерігати», а й чітко моніторити:

- температуру тіла,

- кількість лейкоцитів,
- CRP,
- частоту серцевих скорочень матері й плода,
- характер виділень.

Навіть незначні зміни можуть бути підставою до зміни тактики – від пролонгації до негайного розродження.

5. Психоемоційний супровід пацієнтки

Це не менш важливо, ніж медикаментозне лікування.

Жінка, яка лежить тижнями, знаючи, що її дитина «на межі», потребує:

- підтримки;
- чесної, але співчутливої комунікації;
- спокійного пояснення всіх дій;
- можливості ставити запитання й отримувати відповіді.

Коли завершувати вагітність: клінічні тригери до розродження

Пролонгація вагітності на межі життєздатності – це завжди **гра на випередження**. Лікар постійно балансує між бажанням виграти ще один день внутрішньоутробного розвитку та ризиком втратити дорогоцінний момент для розродження. Надто пізні рішення може коштувати життя – як плода, так і матері. Але надто раннє – може стати причиною тяжкої недоношеності з усіма її наслідками. Як знайти цю точку рівноваги?

1. Системні ознаки інфекції або хоріоамніоніту

Підвищення температури тіла матері понад 37,8 °C, тахікардія, болючість матки, гнійні виділення з шийки, лейкоцитоз та підвищений CRP – це червоні прапорці.

При наявності 2–3 таких ознак рішення про розродження не відкладається навіть при гестаційному віці <25 тижнів, адже зволікання загрожує сепсисом у матері та внутрішньоутробною загибеллю плода.

2. Ознаки тяжкого дистресу плода

За результатами КТГ – відсутність варіабельності, повторювані децелерації, брадикардія;

За доплерографією – нульовий або реверсний кровоплин в пуповинній артерії;

За УЗД – значне зменшення об'єму навколоплідних вод або ознаки затримки росту.

Усі ці дані потребують негайного акушерського консилиуму з рішенням про дострокове розродження, з урахуванням готовності неонатального блоку.

3. Нестабільність стану матері

Прееклампсія з ураженням органів-мішеней, із неконтрольованою гіпертензією, ниркова дисфункція, тромбоцитопенія, клініка HELLP-синдрому, загострення аутоімунних чи серцево-судинних хвороб – все це *не дає права чекати довше*. У таких випадках навіть найкращі шанси на пролонгацію не виправдовують ризику для матері.

4. Початок активної пологової діяльності

Якщо шийка матки почала відкриватися, виникли регулярні скорочення, а гестаційний вік становить менше 25 тижнів – тактика буде спрямована *не на зупинку процесу, а на оптимізацію його перебігу*:

- підготовка до кесаревого розтину або вагінального розродження (залежно від акушерської ситуації),
- команда неонатологів у залі,
- можливість негайної реанімації.

5. Вичерпання потенціалу пролонгуючої терапії

Іноді навіть за відсутності гострої ситуації, але при повній незмінності стану або появі нових ризиків, клініцисти приймають рішення про розродження з профілактичних міркувань – особливо якщо гестаційний вік досяг критичної позначки (наприклад, 24+ тижні з несприятливими показниками доплерометрії і затримкою внутрішньоутробного розвитку).

Етичні аспекти рішень на межі життєздатності

Під час звичних клінічних випадків лікар керується протоколами, рекомендаціями, стандартами. Але коли йдеться про дуже передчасні пологи, особливо у терміни 22–25 тижнів, усе стає набагато складнішим. Тут на перший план виходять **етика, гідність, людяність** – і той тонкий голос совісті, який ніколи не вміщується в жодну клінічну настанову.

Що означає «боротися до кінця»?

Для кожного лікаря поняття «до кінця» різне. Для одного – це до останньої можливості зберегти вагітність. Для іншого – до моменту, коли більше не залишається шансів і залишається лише діяти, аби зберегти життя матері.

Істина ж – у діалозі. У спільному баченні ситуації. У чесній оцінці:

- **Який шанс має ця дитина?**
- **Якою ціною?**
- **Чи підтримує ця мати боротьбу за кожну хвилину – чи потребує вона захисту від втрати себе?**

Боротися – не означає завжди продовжувати. Іноді це означає **відпустити з любов'ю, з гідністю, з турботою**.

Медичне втручання чи медичне насилля?

Коли лікування перестає бути корисним, а стає **болісним продовженням процесу**, ми мусимо мати сміливість поставити це під сумнів.

- Якщо плодова життєздатність дуже низька, але ми все одно ініціюємо кесарів розтин – це медична допомога чи надмірна агресія?

- Якщо жінка виснажена, а ми продовжуємо пролонгуючу терапію без явного клінічного ефекту – ми захищаємо плід чи нехтуємо материнським благополуччям?

Роль інформованої згоди

Надзвичайно важливою у цих ситуаціях є **не просто підписана згода, а реальна внутрішня згода жінки** – усвідомлена, вільна, підкріплена довірою до лікаря. Це означає:

- чесно описати шанси (без прикрашань і без надмірного песимізму),
- пояснити, що саме ми можемо і не можемо зробити,
- дати жінці можливість сказати «я не готова» – і не змусити її.

Спільні рішення: коли лікар не сам

Одне з найважчих почуттів у таких ситуаціях – це самотність лікаря. І саме тому варто впроваджувати **практику мультидисциплінарного ухвалення рішень** у складних випадках. Не лише консилиум для протоколу, а справжнє обговорення з акушером, неонатологом, психологом, а іноді – навіть духівником, якщо цього хоче родина.

Це не перекладання відповідальності. Це – **розділення її з тими, хто також здатен бачити біль, тривогу, гідність і надію – навіть там, де іноді вже немає клінічного ресурсу. І останнє: людяність у кожному слові.**

Незалежно від того, яке рішення буде прийнято – жінка має вийти з цієї ситуації **не спустошеною**, а з відчуттям, що **за неї боролися**, що її **повага та вибір були почуті**, що вона – не просто «пацієнтка з високим ризиком», а людина, яку в цій боротьбі ніхто не залишив на самоті.

Підсумкові орієнтири акушерської тактики на межі життєздатності (22 – 25 тиж)

Етап	Ключові дії	Чому це важливо
1. Первинна стратифікація	• Точний гестаційний вік (раннє УЗД)	Формує базу для чесного прогнозу й перших рішень
	• Оцінка життєздатності плода (біометрія, доплер, КТГ)	
	• Скринінг материнських ризиків (інфекція, прееклампсія, ЗРП)	
2. Командний консиліум	• Акушер, неонатолог, анестезіолог, за потреби — інфекціоніст, імунолог, психолог	Дає «єдиний голос» і розділяє відповідальність
	• Визначення тактики: пролонгація / розродження	
	• План дій на 48 год. із чіткими тригерами зміни тактики	
3. Медикаментозна підтримка	• Кортикостероїди (1 курс)	Знижує неонатальні ризики без необґрунтованої поліпрагмазії
	• Антибіотики — лише при ПДРПО / підозрі на інфекцію	
	• Токоліз — як «місток» ≤ 48 год.	
	• Магнію сульфат для нейтропротекції (≤ 32 тиж)	
4. Динамічний моніторинг	• Температура, ЧСС, АТ, лейкоцити, СРБ — кожні 24 / 48 год.	Дозволяє «зловити» момент, коли пролонгація перестає бути безпечною
	• УЗД-доплер, КТГ — щодня або частіше за показами	

5. Тригери негайного розродження	• Клініка хоріоамніоніту	Захищає матір і дитину від критичних втрат часу
	• Некоригована материнська нестабільність	
	• Невідкладний дистрес плода (реверс у доплері, брадикардія)	
	• Активні пологи з прогресуючим розкриттям	
6. Дія та обговорення наслідків	• Оцінка результату (материнського й неонатального)	Формує культуру безпеки, допомагає уникнути професійного вигорання
	• Командне обговорення, психологічна підтримка персоналу й родини	
	• Фіксація наслідків для внутрішнього клінічного реєстру	

Практичні кроки для впровадження міждисциплінарної моделі

1. Створити «швидку перинатальну команду»

- Чіткий склад (+ номери телефонів) у кожній зміні.
- Максимум 15 хвилин від виклику до консилиуму – навіть у ночі.

2. Запровадити стандартизовану форму «Карту рішень на межі життєздатності»

- Фіксує гестаційний вік, прогнози, ухвалені рішення, підписи членів команди й пацієнтки.

3. Регулярні (щоквартальні) симуляційні тренінги

- Сценарії: 23 тиж + ПДРПО; 24 тиж + дистрес плода; 25 тиж + хоріоамніоніт.
- Відпрацьовується алгоритм «оцінка → рішення → дія».

4. Психоемоційний супровід

- Угода з перинатальним психологом або «група підтримки» з підготовлених медсестер.
- Обов'язкове післякритичне обговорення для персоналу й родини.

5. Телемедична підтримка для закладів I–II рівня

- Гаряча лінія з перинатальним центром III рівня для швидкої відеоконсультації.

Ключові моменти для команди та пацієнтки

- **Чесність і реалістична надія:** ми називаємо цифри, але залишаємо простір для дива науки й любові.
- **Спільне рішення** – спільна сила: жінка не «передає» відповідальність лікарям, а ділить її з ними.
- **Баланс між продовжити та зупинити:** кожен день дитини в утробі – шанс на життя, подарунок, але не ціною незворотних втрат.
- **Людяність** – це також лікування. Тон голосу, дотик, тиша поруч – важливі не менше за стероїдну профілактику.

Акушер, який працює на межі життєздатності, щодня споглядає зустріч життя й крихкості. Його рішення – це точка, у якій сходяться наука, етика і співчуття. І якщо ця точка підтримана командою, структурована алгоритмом і наповнена повагою до матерів і ненароджених дітей – навіть найскладніші випадки стають не зоною страху, а простором відповідальної надії.

Неонатологічна стратегія: готовність до прийому екстремально недоношеної дитини

1. Передреанімаційна підготовка

Коли з пологового залу надходить повідомлення: «23 тижні,

розродження – за 30 хвилин», – у неонатолога є лише пів години, щоб підготуватися до зустрічі життя. І тут немає дрібниць.

Оснащення

- Реанімаційний столик з підігрівом
- Джерело теплового вологого кисню
- Засоби неперервної позитивної вентиляції (CPAP зокрема)
- Інтубаційний набір (трубки малого калібру – 2.0–2.5 мм)
- Препарати: сурфактант, адреналін, об'ємозамінники

Підкреслимо: обладнання має бути вже **перевірене**, увімкнене, зігріте, відкаліброване.

Команда

- Лідер неонатологічної бригади
- Асистент (не менше одного): медсестра або лікар
- Окрема особа для ведення документації / підтримки родини (за можливості)

У критичних випадках – залучення анестезіолога-реаніматолога, зокрема для стабілізації стану при тяжкому дистресі.

Температурний контроль

Гіпотермія – один із найнебезпечніших ворогів екстремально недоношеної дитини. Температура тіла $<36^{\circ}\text{C}$ у перші хвилини життя прямо корелює з підвищеною смертністю. Для попередження гіпотермії застосовують:

- попередньо прогріта ковдра або поліетиленовий мішок для новонароджених;
- контроль температури в реанімаційній кімнаті (не менше $24\text{--}25^{\circ}\text{C}$);
- використання неонатального пластикового укриття – одразу після народження, ще до першого вдиху.

2. Протокол первинної реанімації

Що менший термін – то більше етапів доводиться робити «паралельно». У новонароджених на межі життєздатності **серце може**

працювати, але через глибоку незрілість дихання неможливе, а тканини не здатні самостійно регулювати гомеостаз.

Алгоритм виглядає так:

Оцінка життєвих функцій

- Дихання → відсутнє / нерегулярне / крик
- Тонус → в'ялий або гіпотонічний
- ЧСС → <100 / >100 уд/хв
- Колір шкіри → ціаноз / блідість

У таких дітей «рожевий» колір не є нормою у перші хвилини. Більше значення має частота серцебиття та реакція на маніпуляції.

Вентиляційна підтримка

- Початок з *позитивного тиску в дихальних шляхах* – через Т-подібний реанімаційний пристрій, 40–60 вдихів/хв
- Якщо ЧСС не покращується – *інтубація* і початок ШВЛ
- У терміни <26 тижнів – *доцільна рання інтубація для введення сурфактанту*

Введення сурфактанту

- Найкращий ефект – *у перші 15 хвилин після народження*
- Використовуються препарати на основі природного сурфактанту
- Доза: *200 мг/кг внутрішньотрахеально, із повторним введенням за потреби*

Кардіостимуляція

- Показана при ЧСС <60 уд/хв після адекватної вентиляції протягом 30 секунд
- *Зовнішній масаж грудної клітки у співвідношенні 3:1 (вдихи/компресії)*
- Якщо відсутній ефект – *внутрішньовенне введення адреналіну*

3. Післяреанімаційна стабілізація

Коли найгостріший момент минув, починається не менш важливий етап: *стабілізація дитини та підтримка її фізіологічних*

систем, які ще не готові працювати самостійно. Саме у перші 6 годин життя закладається фундамент неонатального прогнозу – як короткострокового, так і віддаленого.

Дихальна підтримка

- Якщо дихання стабільне після введення сурфактанту – перехід на СРАР
- За потреби – продовження ШВЛ, з мінімально агресивними параметрами (режим «lung protective»)
- Пульсоксиметрія: цільова сатурація 90–94%
- Газометрія: підтримання $pH > 7.25$, $PaCO_2$ – у межах 45–60 мм рт. ст.

Гіпокапія або гіпервентиляція – фактори ризику ПІВК і БЛД, тому важливо уникати надмірного втручання.

Температура

- Мета: стабільна T° тіла 36.5–37.2 $^\circ C$
- Використання інкубатора або перинатального укриття
- Постійний контроль температури тіла через шкірний зонд

Навіть коливання на 0.5 $^\circ C$ можуть впливати на церебральну перфузію та імунну відповідь.

Катетеризація

- Пупковий венозний катетер – оптимальний шлях для введення рідин, глюкози, ліків
- У деяких випадках – додатково пупковий артеріальний катетер (для моніторингу АТ та забору газів крові)
- Якщо пупковий доступ недоступний – венозний катетер в периферичну вену

Важливо дотримуватись принципів асептики: екстремально недоношені діти – ультра-чутливі до сепсису, і кожне втручання несе ризик.

Контроль глікемії

- Частота вимірювання: кожні 30–60 хв у перші 2 год, потім – кожні 3–4 год

- Глюкоза крові: *цільовий діапазон 2.5–6.0 ммоль/л*
- При гіпоглікемії – болюс глюкози (2 мл/кг 10%) та перехід на інфузію 6–8 мг/кг/хв

Гіпоглікемія в перші години – один із найсуттєвіших факторів ризику для пошкодження мозку.

Первинне лабораторне обстеження

- *Гемоглобін, гемтокрит, лейкоцити, тромбоцити*
- *CRP, прокальцитонін (на 6–12 год)*
- *Коагулограма*
- *Газовий склад крові + лактат*

У разі ПДРПО або хоріоамніоніту – стартова антибіотикотерапія (ампіцилін + гентаміцин) після забору крові на посів.

Перша година життя: чек-лист стабілізації

Параметр	Ціль	Коментар
Дихання	SatO ₂ 90–94% FiO ₂ ≤ 0.4	Після введення сурфактанту
Температура	36.5–37.2 °C	Без гіпертермії
Глюкоза	2.5–6.0 ммоль/л	Корекція болюсно + інфузія
Артеріальний тиск	не < MAP по гестації	Орієнтовно: 25–35 мм рт. ст.
Серцебиття	120–180 уд/хв	Без брадикардії, тахіаритмій
В/в доступ	пуповина / периферія	Мінімум 1 стабільний канал
Антибіотики	Старт при ПРПО / ХАІ	До посіву

4. Перші 72 години життя

Цей період визначає подальшу клінічну траєкторію дитини. Якщо вдалося забезпечити стабільність життєвих функцій, наступним кроком є *профілактика специфічних ускладнень екстремальної недоношеності* – церебральних, респіраторних, інфекційних.

Профілактика внутрішньошлуночкових крововиливів (ПІВК)

- *Позиціонування голови*: нейтральна, без обертання (забезпечення венозного відтоку з мозку)
- *Мінімізація маніпуляцій*: особливо в перші 24–48 год
- *Уникнення гіпо- і гіпертензії*: підтримка стабільного середнього артеріального тиску
- *Контроль CO₂*: гіпокапнія пов'язана з вазоконстрикцією мозкових судин
- *Ультразвуковий скринінг мозку*: у 24, 48 і 72 години – для ранньої діагностики

ПІВК – одна з головних причин довгострокової неврологічної інвалідності. Превентивні дії відтак мають бути рутинною частиною догляду.

Профілактика некротизуючого ентероколіту (НЕК)

- *Мінімальне ентеральне харчування* починається з 0,5–1 мл/кг/год грудного молока
- *Виключення гіперосмолярних розчинів і неперевічених сумішей*
- *Повільне нарощування об'ємів* після перших 3 діб (тільки при стабільній перистальтиці)
- *Пробіотики* – за клінічним протоколом (якщо дозволено національними рекомендаціями)
- *Виключне використання донорського грудного молока* – за наявності банку

Стабільність гемодинаміки

- Моніторинг *артеріального тиску, лактату, діурезу* щогодини
- При гіпотензії – *старт із волемічного болюсу (10 мл/кг NaCl 0.9%)*
→ при неефективності – *вазопресори (допамін, добутамін)*
- *Кардіо-УЗД*: для виключення персистуючої артеріальної протоки (ПАП), вади серця

Інфекційний контроль

- Мінімізація кількості маніпуляцій
- Суворий контроль входів: *катетери, ендотрахеальні трубки, інкубатори*
- *Поступова відміна антибіотиків* при відсутності бактеріального росту, відсутності клінічних ознак інфекції та стабільному CRP
- Рутинна оцінка біомаркерів запалення на 24–48 год

Комунікація з родиною

Інформація про стан екстремально недоношеної дитини – завжди *емоційний вибух* для батьків. І хоча клініка говорить мовою цифр, батьки чують її через *інтонацію, пояснення, увагу*.

Рекомендації:

- *Контакт не пізніше ніж через 6 годин після пологів*
- *Огляд дитини разом із лікарем* (навіть через вікно інкубатора) – це початок батьківства
- *Щоденне оновлення стану* (структуроване: серце, дихання, мозок, кишечник, лабораторні дані)
- *Надання інформаційних буклетів / інфографіки* про недоношеність
- *Психоемоційна підтримка*: якщо є клінічний психолог – підключити на ранньому етапі

Стратегія «Ready to receive»: як будувати системну готовність

Щоб кожна екстремально недоношена дитина мала шанс – потрібна система, а не імпровізація. Кожен заклад III рівня повинен мати:

- *Стандартизований протокол прийому екстремально недоношеної дитини*
- *Чек-лист готовності поста інтенсивної терапії*
- *Поточну готовність команди (навіть у нічну зміну)*
- *Навчання персоналу кожні 6 місяців (симуляція, кейси)*
- *Зв'язок із банком грудного молока, лабораторією, транспортною мережею*
- *Реєстр випадків екстремальної недоношеності, із аналізом кожного клінічного шляху*

Неонатологія на межі життєздатності це не лише знання, технології чи протоколи. Це насамперед – глибока емпатія до дитини, яка ще не вміє дихати, але вже бореться за життя. І якщо є хтось, хто вміє їй у цьому допомогти – це ми.

Роль перинатального консиліуму: формування єдиного клінічного бачення

У медицині ми звикли покладатися на алгоритми. Але коли йдеться про *вагітність із ризиком дРПП*, ситуації часто виходять за межі стандартів. І саме тоді на перший план виходить перинатальний консиліум – формат, у якому народжується не просто спільне рішення, а спільна відповідальність. Це – не просто зустріч лікарів. Це – місце, де різні клінічні голоси складаються у гармонію допомоги, де акушер, неонатолог, анестезіолог, психолог і, найважливіше – родина – мають право бути почутими.

Перинатальний консиліум: не формальність, а якість рішень.
У сучасній перинатальній медицині консиліум – це не просто ад-

міністративна вимога. Це – **ключовий інструмент для ухвалення клінічно обґрунтованих і людяно зважених рішень**, особливо у ситуаціях, що балансують між можливим і допустимим.

Що таке перинатальний консиліум?

Це мультидисциплінарна нарада, на якій:

- оцінюється клінічна ситуація в динаміці;
- формулюється єдине бачення ведення вагітності / розродження / подальшої неонатальної тактики;
- обговорюється ризик-прогноз матері та плода / новонародженого;
- надається зважена, зрозуміла інформація родині;
- приймаються етично та юридично захищені рішення.

Хто входить до складу?

Ядро консиліуму:

- Акушер-гінеколог, що веде пацієнтку
- Неонатолог
- Анестезіолог-реаніматолог (якщо пологи або операцію заплановано найближчим часом)

Розширений склад – за показаннями:

- Генетик
- Інфекціоніст
- Психолог або соціальний працівник
- Представник адміністрації (у складних правових випадках)
- У деяких країнах – капелан або духовний радник (за запитом родини)

Важливо: консиліум не функціонує без *присутності батьків* або їх законних представників, якщо рішення стосується життєздатності новонародженого або інвазивного втручання.

Показання до проведення консилиуму

Перинатальні консилиуми скликаються не лише в екстрених випадках. Ідея – **випередити кризу**, створити план дій на випадок будь-якого розвитку подій.

Основні показання

Категорія	Приклади ситуацій
Передчасність	Ризик пологів <28 тижнів, ДПРПО, синдром короткої шийки
Маловоддя / аномалії	Виразене маловоддя на фоні ЗРП, підозра на важку патологію розвитку
Інфекції	Хоріоамніоніт, TORCH-інфекції, COVID-19 із ураженням плода
Вроджені вади	Аномалії ЦНС, серця, органів черевної порожнини
Акушерські ризики	Прееклампсія з тяжким перебігом, гіпоксія плода
Психосоціальні чинники	Відмова від дитини, ненадання згоди, конфлікт родини й медиків
Неонатальні наслідки	Передбачувана глибока недоношеність із сумнівним прогнозом

Мета консилиуму полягає не одностайності, а консенсусі

Перинатальний консилиум – не місце для голосування. Це – простір для **аргументованого обміну думками** та пошуку найкращого рішення **у конкретній ситуації**.

Принципи консилиуму:

- **Відкрите обговорення**, де всі думки важливі
- **Фокус на пацієнті та дитині**, а не на професійних амбіціях

- **Фіксація позицій**, навіть якщо консенсус не досягнуто
- **Ухвалення зваженого клінічного плану**, з можливістю корекції

Чи є місце для емоцій?

Так, бо ми говоримо про життя. Але емоції мають бути **усвідомленими**, не керувати рішенням, а підсилювати розуміння контексту.

Саме емоційна включеність – те, що робить нас лікарями, а не лише технічними виконавцями протоколу.

Алгоритм роботи перинатального консилиуму

Щоби консилиум не став імпровізацією, а дійсно був ефективним, варто дотримуватись **структурованого підходу**. Це дозволяє не лише ухвалити правильне клінічне рішення, а й **захистити інтереси пацієнтки, дитини та лікарів**.

Кроки проведення консилиуму

Крок	Опис
1. Ініціація	Призначається відповідальний лікар (найчастіше — акушер)
2. Збір інформації	Анамнез, обстеження, прогнози, думки спеціалістів
3. Формулювання клінічного питання	Наприклад: «Чи доцільна пролонгація вагітності при ПДРПО у 25 тиж?»
4. Обговорення ситуації	Кожен учасник дає обґрунтовану позицію
5. Спільне формулювання плану дій	Консенсус або фіксація розбіжностей
6. Взаємодія з родиною	Пояснення стану, прогнозів, плану, отримання згоди
7. Документування	Вся хронологія, підписи, висновки — у медичній документації

Якість та значення документації

У разі юридичних спірних ситуацій або невизначеного прогнозу – документація є **єдиним доказом**, що команда діяла відповідно до стандартів та в інтересах пацієнта.

Має бути зафіксовано:

- Дата, час, місце проведення
- Повний склад учасників
- Короткий клінічний опис ситуації
- Суть обговорення (аргументи за/проти)
- Прийняте рішення / кілька сценаріїв
- Інформація, надана пацієнтці/родині
- Отримана згода або її відмова
- Підписи учасників

Консилиум у «сірій зоні» медицини

Є ситуації, коли немає однозначного правильного рішення. Наприклад:

- Чи проводити кесарів розтин при ЗРП з вагою 400 г у 25 тижнів?
- Чи пролонгувати вагітність при тяжкому хоріоамніоніті, якщо серцебиття плода нестабільне?
- Чи розпочинати реанімацію дитини при народженні в 22 тижні, якщо батьки – проти?

У таких випадках консилиум стає простором **етичної рефлексії**, а не лише клінічних рішень. Тут має звучати голос психолога, адвоката пацієнта, зрештою – **людяності**.

Перинатальний консилиум як міст довіри: між пацієнтом і лікарем

У критичних клінічних ситуаціях жінка і її родина потрапляють у простір **невизначеності**. У цій ситуації головним ресурсом

стає довіра до лікаря – не сліпа, а така, що базується на відкритості, поясненнях, чесності. І саме консилиум здатен стати **майданчиком цієї довіри**.

Довіра виникає з відкритої комунікації. Коли пацієнтка бачить, що:

- її ситуацію обговорювали кілька фахівців;
- думка кожного була аргументована;
- її не примушують, а залучають до процесу;
- рішення не є автоматичним, а зваженим на основі багатьох факторів, вона починає довіряти не лише окремому лікарю, а всій системі допомоги. Це особливо цінно у випадках, коли йдеться про межу життєздатності дитини, високі ризики або потенційно тяжкі неонатальні наслідки.

Зниження ризиків конфліктів і судових позовів

Досвід багатьох країн свідчить: чим прозорішим є процес ухвалення клінічного рішення, тим **менше ймовірність конфліктів** між родиною й закладом. Навіть якщо результат буде несприятливим – родина, як правило, **приймає його легше**, якщо відчуває, що:

- її інформували;
- до неї ставились з повагою;
- її переживання було враховано;
- рішення приймались відповідально.

Консилиум – як профілактика вигорання медичного персоналу

Лікар, який самотужки змушений ухвалювати складні рішення, часто відчуває **надмірну відповідальність і емоційне виснаження**.

Підтримка колег, можливість «озвучити сумнів», бути почутим, поділитися тривогою – усе це знижує ризик **професійного вигорання**, яке особливо високе у перинатології.

Консилиум – це ще й система **внутрішнього захисту** для медичної команди. Це простір, де можна не бути ідеальним, але бути уважним, людяним і спільно сильним.

Перинатальний консилиум – це не лише формат. Це **висловлення поваги до складності клінічної ситуації, до права пацієнтки на чесну інформацію, до етичного вибору, що має бути зроблений разом**. І коли медична команда діє єдиним голосом, ця сила стає не лише професійною, а й людяною. І саме так народжується справжня якість перинатальної допомоги.

Документація, інформована згода та юридичні аспекти прийняття рішень

Від слів до записів: чому документація – не формальність, а безпека

Кожне рішення, яке ухвалюється у клініці, стає частиною не лише лікувального процесу, а й **юридичного поля**. Особливо у перинатології, де ставки надзвичайно високі, а ситуації – часто граничні. У таких умовах медична документація набуває подвійної функції: вона фіксує клінічну логіку та захищає всі сторони у разі непередбачуваного розвитку подій.

Медична документація: чіткість, послідовність, професіоналізм

У ситуаціях, пов'язаних із ризиком дуже ранніх передчасних пологів, **жодна деталь не є незначною**. Навіть кілька фраз у історії хвороби або невчасно заповнений формуляр можуть зіграти критичну роль – у клінічному, етичному чи правовому сенсі.

Що фіксується обов'язково?

У всіх випадках загрози або настання передчасних пологів має бути задокументовано:

- **Анамнез** – особливо попередні втрати вагітності, передчасні пологи, інфекції, хірургічні втручання.
- **Клінічний стан при госпіталізації** – скарги, об'єктивні дані, результати інструментальних методів (УЗД, КТГ, стан шийки матки).
- **Рішення медичної команди** – обґрунтування діагнозу, план лікування, зміни в тактиці.
- **Консилиуми** – дата, склад учасників, обговорюване питання, висновки.
- **Інформована згода/відмова** – з підписами, без скорочень, датою, роз'ясненням змісту.

Правило: краще фіксувати більше, ніж менше. Детальний запис не лише полегшує клінічне ведення, а й є основою юридичного захисту лікаря та закладу.

Часті помилки в документації

- **Загальні формулювання** (наприклад: «проведено бесіду» – без розкриття теми)
- **Відсутність підписів пацієнта** (особливо у складних рішеннях: про реанімацію, кесарів розтин тощо)
- **Несистемне ведення** (щоденники без дати, обірвані фрази, непослідовність подій)
- **Відсутність згадок про психоемоційний стан пацієнтки**, хоч у кризових ситуаціях це є ключовим

Юридично значущі формулювання

Невдале формулювання	Краще написати
“Пацієнтка погодилася з лікуванням”	“Після надання вичерпної інформації про стан, ризику та альтернативи пацієнтка підписала інформовану згоду на...”
“Відмова від допомоги”	“Відмова від допомоги”, “Пацієнтка, після пояснення можливих наслідків та альтернатив, підписала інформовану відмову від...”
“Консилиум вирішив...”	“На перинатальному консилиумі (дата, склад) було ухвалено план ведення із зазначенням...”

Інформована згода: більше, ніж підпис

Інформована згода – це не просто аркуш паперу зі стандартним текстом. Це **відображення процесу спілкування**, в якому лікар пояснює, а пацієнтка – усвідомлено погоджується або відмовляється. Особливо важливо це у випадках дРПП, де рішення мають потенційно незворотні наслідки для життя і здоров’я матері й дитини.

Суть інформованої згоди

Інформована згода – це документ, який підтверджує, що:

- Пацієнтці **надано повну інформацію** про стан, ризику, варіанти лікування та прогноз.
- Вона **мала змогу поставити питання** і отримала відповіді.
- Її рішення було **добровільним**.
- Лікар **задокументував зміст розмови** та надав пояснення мовою, зрозумілою пацієнтці.

Підпис без розмови – це не згода. Це папірець, який не захищає жодну зі сторін.

Обов'язкові компоненти згоди

Документ має містити:

- Прізвище, ім'я пацієнтки, дату народження
- Чітке **визначення процедури або рішення**, на яке дається згода
- Опис **можливих ризиків і ускладнень**
- **Альтернативи** (включно з варіантом відмови від втручання)
- Наслідки **відмови**
- Прізвище лікаря, що проводив бесіду
- Підписи пацієнтки, лікаря, дата

Специфіка згоди при дРПП

Особливу увагу слід приділити ситуаціям, коли:

- Рішення приймаються на межі життєздатності (22–24 тиж.)
- Є потреба у **кесаревому розтині** з ризиком для плода
- Потрібна **інтенсивна терапія або реанімація** новонародженого
- Є високий ризик **вроджених вад, інфекційного ураження або інвалідизації**

У цих випадках варто надати пацієнтці розширену письмову інформацію, ідеально – з простими схемами або таблицями, що пояснюють можливі варіанти. Це не лише спрощує розуміння, а й знижує рівень тривожності.

Юридично чутливі ситуації: відмова, сумнів, етичний конфлікт

Не всі рішення у перинатології є простими або однозначними. Особливо це стосується **граничних термінів гестації, важких прогнозів або складних медичних втручань**. У таких випадках відмова пацієнтки або родини може стати випробуванням і для лікаря, і для системи. Важливо пам'ятати: навіть у ситуації клінічної критичності – право на відмову зберігається. Але має бути належно оформленим.

Відмова: як документувати

Коли пацієнтка відмовляється від запропонованого втручання (наприклад, госпіталізації, кесаревого розтину, антибіотикотерапії, пролонгуючої тактики), медичний працівник зобов'язаний:

1. Провести **роз'яснювальну бесіду**.
2. **Фіксувати зміст бесіди в історії хвороби**.
3. Надати пацієнтці **форму інформованої відмови**, де буде зазначено:
 - Суть запропонованого втручання
 - Потенційні наслідки відмови
 - Альтернативи
 - Те, що пацієнтка розуміє наслідки свого рішення

Важливо: форма не повинна бути формальною. Краще, якщо в ній буде **рукописно зазначено основні ризики**, щоб продемонструвати усвідомленість пацієнтки.

Конфлікти у рішенні про реанімацію новонародженого

Найскладніші ситуації виникають, коли батьки:

- не погоджуються на реанімацію глибоконедоношеної дитини;
- навпаки, вимагають максимальної інтенсивної терапії при **вкрай низьких шансах на виживання або якість життя**.

У таких випадках:

- рішення має бути **колегіальним**, через консиліум;
- до бесіди **залучаються неонатолог, акушер, психолог** (за можливості);
- проводиться **розширене консультування** з описом сценаріїв, можливих наслідків та клінічної невизначеності;
- усе фіксується в документації;
- бажано – **аудіо- або письмова фіксація згоди/відмови обох батьків**.

Етичні конфлікти: як діяти командно

У випадках, коли немає одностайної думки у медичної команди або є **внутрішній етичний спротив** окремих лікарів щодо запропонованого плану:

- варто ініціювати **етичну нараду або другий консиліум**;
- допустимий формат **внутрішнього обговорення** з письмовою фіксацією розбіжностей;
- не можна примушувати лікаря до участі у втручанні, яке суперечить його професійним переконанням, якщо ситуація не загрожує життю негайно.

Захист лікаря: не страх, а передбачення

У сучасній системі охорони здоров'я лікареві все частіше доводиться діяти **не лише як клініцист**, а і як **особа, що працює в умовах правової відповідальності**. Це не привід для страху – але заклик до **чіткості, командності та правильної фіксації дій**.

Профілактика юридичних ризиків

Найбільш ефективним захистом є:

- **Повна та зрозуміла документація.**
- **Консиліум** як колегіальна форма прийняття рішень.
- **Фіксація згоди або відмови пацієнтки/родини.**
- **Розширене інформування** не лише на словах, а й у письмовій формі (буклети, схеми, брошури).
- **Чітке слідування затвердженим клінічним протоколам**, а якщо відступ – з поясненням причин.
- **Формування довіри** – щира комунікація, відкритість, емпатія.

Відомо, що більшість судових позовів виникають не через сам медичний результат, а через **відчуття пацієнта, що з ним поводились формально або не пояснили суть ризиків**.

Роль адміністрації закладу

Адміністрація має забезпечити:

- **Наявність чітких форм згоди і відмов** (адапованих до складних ситуацій, таких як дРПП).
- **Регулярне навчання персоналу** щодо юридичних аспектів.
- **Психологічну підтримку** команд, що працюють в умовах високого ризику.
- **Юридичний супровід** у разі конфліктів.
- **Етичний комітет** або хоча б консультативну групу з таких питань.

Слово – тяж лікує

У підсумку: **документація – це не лише доказ**. Це спосіб зробити медицину **відповідальною, прозорою і співчутливою**. Коли лікар веде записи не тому, що «так треба», а з розумінням, що це – частина захисту пацієнтки, команди і себе, тоді навіть паперові речі стають частиною **людяної практики**. Юридична грамотність у сфері дуже ранніх передчасних пологів – це не формальність. Це прояв **відповідальної медицини**, де кожен крок – від слова до підпису – наближає нас до **етично і професійно вивіреної допомоги**.

РОЗДІЛ 8

НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Клінічні типи неонатального реагування у глибоко недоношених новонароджених

Кожен реагує по-своєму:

як поводитися дитина, яка ще не мала народитися

Діти, що з'являються на світ у 23, 24 чи 25 тижнів – це не просто «маленькі новонароджені». Їхнє тіло, нервова система, обмін речовин і навіть реакція на дотик – усе ще працює у режимі внутрішньоутробного розвитку. І тому, коли така дитина народжується, *вона не просто «живе», вона адаптується – як може, як уміє, як дозволяє їй незріла біологія.*

Ми називаємо це **неонатальним реагуванням**.

І це не одна реакція, а цілий спектр – фізіологічних, клінічних, поведінкових – які дають змогу зрозуміти:

- Наскільки стабільний малюк у перші години й дні?
- Чи здатна його система підтримати життя?
- Який тип ведення буде оптимальним?

Важливо: ці типи **не є діагнозами**. Вони – як мова, якою дитина «говорить» із медичною командою про свої можливості.

Три умовні клінічні типи реагування

На основі практичних спостережень неонатологи виокремлюють три основні типи реагування глибоко недоношених дітей після народження. Вони не завжди чітко розмежовані, але допомагають зорієнтуватися в перші години.

1. Гіпоактивний тип – «тихий старт»

Це дитина, яка після народження практично не демонструє активності: млявий плач або його відсутність, слабе дихання, гіпотонія, відсутність рефлексів. Шкіра – сірувата або ціанотична, терморегуляція відсутня.

Що це означає:

- Найчастіше – **незрілість центральної нервової системи**;
- Можливе пригнічення через внутрішньоутробну гіпоксію, інфекцію або стрес пологів;
- Дитина потребує **інтенсивної стабілізації**: респіраторної підтримки, контролю температури, препаратів для підтримки гемодинаміки.

Медсестра може сказати: «Він просто лежить, ніби спить, навіть не плаче...» – і це вже важливий клінічний сигнал.

2. Гіперактивний тип – «буря на старті»

Ці діти відразу після народження можуть виглядати напрочуд активними: надмірні рухи, крик, нестабільне дихання, тахікардія, розлади тонусу. Але цей період часто короткий – він змінюється виснаженням і дестабілізацією.

У чому суть:

- Це прояв **незбалансованої реакції ЦНС**, в якій превалює симпатичний компонент;
- Часто спостерігається при **гострому стресі пологів**, іноді – при внутрішньоутробному запаленні;
- Ці діти потребують **обережної підтримки**, бо надмірна стимуляція може призвести до «згорання» ресурсів.

Візуально така дитина «рухається багато», але насправді це не завжди добрий знак – гіперреактивність часто передуює зриву адаптації.

3. Нестабільний або «латентний» тип – «під маскою спокою»

Цей тип найпідступніший. Дитина виглядає зовні відносно стабільною: дихає самостійно або з мінімальною підтримкою, зберігає тонус, рефлексі слабкі, але присутні. Іноді навіть здається, що адаптація йде непогано.

Але згодом – через 6–12 годин – стан може **різко погіршитися**. З'являються апное, нестабільна сатурація, тахікардія або брадикардія, шкірна мармуровість, пригнічення свідомості.

У чому суть:

- Це **період уявної стабільності**, коли ресурси ще працюють, але вже на межі;
- Часто спостерігається при **запальних змінах плаценти, інфекціях, дисрегуляції терморегуляції чи гемодинаміки**;
- Вимагає **пильного моніторингу** – бо саме у таких дітей стан може змінитися за лічені хвилини.

Лікар може сказати: «Спочатку все було добре, а потім за 15 хвилин дитина почала “з'їжджати”...». Це типова історія для «латентного» клінічного реагування.

Як ці типи допомагають формувати тактику

Розуміння клінічного типу реагування дозволяє:

Визначити **рівень спостереження** – кому потрібен безперервний моніторинг, а кому достатньо пульсоксиметрії.

Спрогнозувати **ймовірні ускладнення** – наприклад, при гіпоактивному типі частіше виникають внутрішньочерепні крововиливи, при гіперактивному – дестабілізація дихання, при латентному – сепсис і метаболічна декомпенсація.

Прийняти **рішення про агресивність втручання**: наприклад, у дитини з гіпоактивним типом раннє підключення до ШВЛ може врятувати життя, а при гіперактивному – інвазивна інтубація без потреби може спровокувати зрив.

Від типу реагування – до індивідуального плану ведення

Коли дитина народжується на межі життєздатності, **перші 60 хвилин – це час формування клінічної стратегії**. І саме в цей період команда має не лише оцінити життєві функції, а й зрозуміти, **з яким «типом поведінки» мають справу**. Це допомагає не кидати-ся у дії, а сформувати **індивідуальний, адаптивний підхід**.

Головна ціль – **не “зробити максимум”, а “зробити достатнє і вчасне”**. І тут усе залежить від того, як поводить-ся дитина у від-повідь на світ, кисень, дотик, біль.

Тактика при гіпоактивному типі

- **Пріоритет – стабілізація**. Часто потрібно відразу забезпе-чити респіраторну підтримку, контроль температури, вну-трішньовенний доступ.
- **Не поспішати з надмірними втручаннями**, якщо немає стабілізації кровообігу.
- **Мінімізація стимуляцій** – зайвий шум, яскраве світло чи частий контакт можуть ще більше пригнічувати незрілу нервову систему.
- **Прогноз обережний**, але не фатальний – деякі з цих дітей за кілька діб повільно стабілізуються.

Тактика при гіперактивному типі

- **Обмеження зовнішніх подразників**. Надмірна стимуляція, навіть через догляд, може викликати декомпенсацію.
- **Контроль над диханням** – ці діти часто мають тахіпное, що швидко виснажує. Респіраторна підтримка – м’яка, але своєчасна.
- **Підтримка гомеостазу**. Часто виникає метаболічний аци-доз, електролітні зрушення.
- **Моніторинг неврологічного стану** – ризик гіпоксії через епізоди апное/гіпервентиляції.

Тактика при латентному типі

- **Особливо пильне спостереження.** Це діти, які можуть дати уявлення про стабільність, а потім – різко «зірватися».
- **Важливо не бути заспокоєним нормальним виглядом у перші години.**
- **Профілактичні заходи** – ранній доступ, стабілізація, аналізи, можливо – профілактика інфекцій.
- **Нейропротекція, мінімальний стрес, обмеження маніпуляцій** до мінімально необхідного.

Комунікація з родиною: чесність і присутність

Перша розмова з батьками після народження екстремально недоношеної дитини – одна з найвідповідальніших. У ній не можна дати всіх відповідей. Але можна дати головне – **відчуття, що їхню дитину бачать і ведуть з розумінням.**

Що можна сказати:

- «Ми зараз робимо усе, що дозволяє їй стан.»
- «Перші години дуже важливі, і кожна реакція нам про щось говорить.»
- «Ми бачимо, як саме вона реагує – і підлаштовуємо допомогу під неї.»
- «Навіть якщо вона мовчить – вона “говорить” з нами. Ми чуємо це.»

Чому перші години – це не пауза, а початок

Є спокуса сприймати перші години життя екстремально недоношеної дитини як «час для спостереження» – мовляв, побачимо, як піде. Але насправді саме ці перші години – **найактивніші, найінтенсивніші, найвідповідальніші.** Бо саме в цей час формуються:

- перша відповідь організму на світ;
- перша лінія захисту або вразливості;
- перше враження команди про те, з яким «біологічним характером» вони мають справу.

І що важливо – ці **перші реакції дитини не лише біологічні**. Вони – частина комунікації з нами, з людьми, які стоять біля неї у найвразливіший момент її життя. І те, як ми відгукнемось – обережно, з повагою до її темпу, з розумінням – визначатиме не лише фізіологію, а й атмосферу догляду.

Таким чином, клінічні типи неонатального реагування стосуються не лише класифікація, але і **вміння бачити дитину за показниками**, помічати те, що поза цифрами, прояв акушерської та неонатальної інтуїції, підкріпленої знанням, досвідом і щирим бажанням допомогти.

Іноді один неспішний погляд на немовля скаже більше, ніж сторінка записів у карті. Бо справжня медицина починається саме з **уважного спостереження**, що переростає в дію – правильну, дозовану, чуйно обрану.

Ризики та виклики перших годин життя у глибоко недоношених новонароджених

Народження дитини – це завжди початок. Але у випадку глибоко недоношеного новонародженого, цей початок відбувається не за законами природи, а всупереч їм. Ще вчора – внутрішньоутробне життя, де всі функції підтримувала плацента. А вже сьогодні – самостійне дихання, кровообіг, терморегуляція, імунна відповідь. І все це – в умовах, коли багато систем ще навіть не завершили формування.

Перші хвилини, перші години – це **період надвисокого ризику**, що вимагає злагоджених рішень, тонких реакцій і водночас – тиші й емпатії, які допомагають новонародженому не загубитися у вирі втручань.

1. Респіраторний дистрес: перше й найскладніше випробування

Найпоширенішою і водночас найнебезпечнішою проблемою перших годин є **гостра дихальна недостатність**. У дітей, народжених до 28 тижнів, легені часто не мають достатньої кількості сурфактанту – речовини, що дозволяє альвеолам залишатися відкритими під час видиху.

Наслідки дефіциту сурфактанту:

- тяжке утруднення дихання,
- втягнення грудної клітки,
- наростаюча гіпоксія,
- ацидоз,
- ризик апное та зупинки дихання.

Вирішенням може бути як **неінвазивна вентиляційна підтримка (CPAP)**, або неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (**NIPPV**), так і **раннє введення сурфактанту**, яке значно покращує прогноз, особливо якщо проводиться в перші 30–60 хвилин життя.

2. Тепло як порятунок: гіпотермія – тиха загроза

Надзвичайно тонка шкіра, відсутність підшкірного жиру, велика площа тіла відносно маси – усе це створює **високий ризик гіпотермії**, яка у перші години може стати фатальною. Зниження температури навіть на кілька градусів **погіршує перфузію мозку, підвищує ризик крововиливів, пригнічує дихальний центр**.

Що допомагає:

- використання **пластикових пакетів**,
- зігріваючих матраців,
- транспортування в термосередовищі,
- **контроль температури в інкубаторі** з перших хвилин.

У перші 60 хвилин життя температура тіла має бути в діапазоні 36.5–37.5°C – і це не просто показник, а **умова виживання**.

3. Гіпоглікемія та нестабільність метаболізму

Після народження дитина втрачає доступ до глюкози з плаценти, а власні запаси глікогену – мінімальні або відсутні. У поєднанні з гіпоксією та термічним стресом це швидко призводить до гіпоглікемії.

Гостра гіпоглікемія:

- впливає на мозок,
- посилює судоми,
- викликає метаболічний ацидоз,
- ускладнює стабілізацію стану.

Тому з перших хвилин важливо *почати інфузійну терапію глюкозою*, а в ідеалі – ще до розвитку гіпоглікемії.

4. Мозок у стані адаптаційного шоку: крововиливи та перфузійна нестабільність

У перші години після народження найуразливішим органом залишається головний мозок. Недостатня зрілість гематоенцефалічного бар'єру, *крихкі судини в зоні гермінативного матриксу*, коливання артеріального тиску – усе це створює передумови для *ІПВН*, які часто розвиваються непомітно, без явної клініки, але матимуть важкі наслідки пізніше.

Фактори ризику:

- різка зміна тиску (переведення з ШВЛ на самостійне дихання або навпаки),
- гіпоксія, гіперкапнія, гіпотермія,
- болісні процедури без знеболення,
- надмірна інфузійна терапія у перші години.

Профілактика включає стабілізацію дихання й гемодинаміки, щадний режим, мінімальну стимуляцію, контроль рівня CO_2 та поступове коригування порушень.

5. Серце та судини: як забезпечити адекватну перфузію

Кардіоваскулярна система у глибоко недоношеної дитини – ще

не самостійний механізм, а радше чутлива **система, яка швидко розбалансовується**. Після народження відбувається закриття фетальних шунтів (артеріальної протоки, овального вікна), зміна об'єму циркулюючої крові, різке зростання потреби в кисні.

Типові виклики:

- гіпотензія,
- тахікардія або брадикардія,
- перехідна недостатність лівого шлуночка,
- відкритий артеріальний проток, який порушує кровотік у мозку й легенях.

Моніторинг насичення киснем, артеріального тиску, перфузії (діурез, капілярний пульс), а також **раннє введення інотропів** за потреби – це не про «лікування цифр», а про підтримку функціонування органів, що перебувають в стані крайньої вразливості.

6. Перші ліки: діяти точно й делікатно

Фармакологічна підтримка у перші години має бути виваженою. Немає місця емпіричній поліфармакції – лише **те, що дійсно необхідне**, і в чітко розрахованих дозах.

Можливі групи препаратів:

- **сурфактант** (якщо не введений одразу при народженні),
- **інфузії глюкози**, електролітів,
- **антибіотики** – лише при підозрі на інфекцію (важливо уникати необґрунтованого старту),
- **інотропи** (добутамін, допамін) – у разі гіпотензії, не чутливої до об'єму,
- **кофеїн** – як профілактика апное, вже з перших годин, згідно сучасних уявлень.

Усі дози мають бути адаптовані до ваги, гестаційного віку та лабораторних показників. Іноді краще не зробити нічого, ніж втрутитись надто різко.

7. Перша година – більше, ніж медичний протокол

У неонатології часто звучить поняття «золота година». Та насправді йдеться не лише про хронометр, який відраховує шістдесят хвилин. Це – час, коли формується **перший вектор життя**: дбайливість або травма, стабільність або хаос, присутність або відчуження. І це стосується не лише дитини, а й батьків, які в цю мить найчастіше ще навіть не знають, як виглядає їхнє маля.

Саме в ці перші хвилини:

- ухвалюються ключові рішення – інтубація чи СРАР, сурфактант чи спостереження;
- формуються перші біомаркери прогнозу – сатурація, глікемія, температурний профіль;
- дитина отримує перший досвід – і саме він залишає відбиток на рівні стресових систем, регуляції вегетативної функції, психоемоційного розвитку.

Кожне рішення – це не просто реакція на стан, а **формування траєкторії майбутнього**. Тому так важливо, щоб ця година була не тільки медично грамотною, а й людською.

8. Команда: точка опори в ситуації невизначеності

Жоден фахівець не здатен самотужки впоратися з усіма викликами перших годин. Успіх залежить від злагодженості дій:

- **неонатолога**, який приймає рішення у критичні секунди;
- **неонатальної медсестри**, яка стежить за температурою, інфузією, позиціонуванням;
- **анестезіолога або інтенсivistа**, який підтримує вентиляцію, забезпечує доступ;
- **акушера**, який заздалегідь готує умови для стабілізації дитини;
- **психолога**, який іноді є єдиним, хто помічає батьків у цій системі.

Перша година – це тест на **професіоналізм не тільки кожного, а й усієї системи**. І коли команда працює як одне ціле, шанси новонародженого на виживання зростають у рази.

9. Батьки поруч: навіть якщо фізично – ще ні

У перші години життя дитини, народженої на межі життєздатності, батьки часто перебувають у стані *емоційного ступору або паніки*. Вони не розуміють, що відбувається, бояться навіть питати, а іноді – почуваються зайвими. Але саме в ці хвилини формується зв'язок, який потім триматиме дитину в найважчі моменти.

Потрібно:

- дати їм можливість *почути правду, але з надією*;
- пояснити, чому їхній голос, запах, дотик – важливіші за ліки;
- залучити їх у процес – навіть якщо це просто можливість побачити, як маля дихає.

І тоді перша година стає спільною. Не лише медичною, а й *людською, батьківською, теплою* – настільки, наскільки дозволяє ситуація.

Перші години життя глибоко недоношеної дитини – це *передусім виклик цінностям*, а не лише медичним протоколам. Це момент, коли медична наука зустрічається з людською вразливістю. І від того, як ми відповідаємо на цей виклик – з турботою чи технічною байдужістю – залежить не лише виживання, а й якість подальшого життя.

Становлення дихання: респіраторна підтримка в період нестабільної адаптації

Дихання як виклик і надія:

з чого починається життя поза утробою

Усе, що було звичним у внутрішньоутробному світі – рідке середовище, стабільна температура, забезпечення киснем через плаценту – раптово зникає. І перед дитиною, яка народилася значно раніше терміну, постає *не лише завдання дихати, а й вижити під час спроби зробити це самостійно*.

Для глибоко недоношеної дитини дихання – це не рефлекс. Це процес, що лише починає формуватись, і вимагає зовнішньої підтримки – тонкої, чутливої, але своєчасної.

У перші години та дні життя **респіраторна підтримка – це не просто медичне втручання, а “дихальний міст” між материнською системою та власною автономією.**

1. Анатомо-фізіологічна незрілість дихальної системи

У плода до 28 тижня гестації легені перебувають на етапі канальцевої або ранньо-сакулярної стадії розвитку.

- Альвеоли ще не завершили формування.
- Сурфактант або відсутній, або виробляється у недостатній кількості.
- Дихальні м'язи слабкі, грудна клітка м'яка.
- Центральні механізми регуляції дихання нестабільні.

Це означає, що **дитина фізично не здатна підтримувати ефективне самотійне дихання**, а отже – потребує індивідуалізованої допомоги від перших хвилин життя.

2. Вибір стартової тактики: між підтримкою й мінімалізмом

У сучасній неонатології мета респіраторної підтримки – не замінити дихання, а підтримати його становлення, мінімізуючи травматизацію ніжної легеневої тканини.

Основні варіанти стартової підтримки:

- **nCPAP (назальний безперервний позитивний тиск)** – золотий стандарт початкової допомоги при помірній дихальній недостатності.
- **nIPPV (неінвазивна вентиляція з позитивним тиском)** – ефективна при апное або перших ознаках гіповентиляції.
- **інтубація + ШВЛ** – тільки за критичних показань, при глибокій гіпоксії, апное, відсутності ефекту від неінвазивної допомоги.

Важливим стає **вибір не лише методу, а й моменту старту** – надто раннє або, навпаки, запізнє втручання може зумовити додаткові ризики.

3. Сурфактант: чи завжди «раніше» означає «краще»?

Поява екзогенного сурфактанту змінила прогнози для тисяч передчасно народжених дітей. Але й тут потрібно пам'ятати: **ефективність залежить не лише від препарату, а й від контексту.**

Ключові підходи:

- **INSURE (Intubate – Surfactant – Extubate)** – коротка інтубація з наступним переходом на CPAP, популярна в багатьох країнах;
- **LISA/MIST (Less invasive surfactant administration)** – сучасна тактика, що дозволяє вводити сурфактант без інтубації, через тонкий катетер.

Вибір методу залежить від **доступних ресурсів, досвіду персоналу та стабільності дитини.**

Головне – уникати гіпервентиляції, баротравми, різких змін у сатурації.

4. Апноє недоношених: коли дихання «забувається»

Апноє – одна з найтипівіших і водночас найбільш тривожних форм дихальної нестабільності у глибоко недоношених. Мозкові центри, відповідальні за автоматичне дихання, ще незрілі, а тому **дитина може просто перестати дихати** – іноді на кілька секунд, а іноді – до критичного зниження сатурації та брадикардії.

Форми апноє:

- **центральне** – відсутність дихального зусилля;
- **обструктивне** – спроба вдиху є, але прохідність дихальних шляхів порушена;
- **змішане** – найпоширеніше у недоношених.

Кофеїн – не просто стимулятор, а **визнана міжнародними про-**

токолами профілактика апное. Він знижує частоту та тривалість епізодів, покращує стабільність дихання і, за даними досліджень, навіть асоціюється з нижчим ризиком розвитку хронічної легеневої хвороби.

5. Припинення респіраторної підтримки: мистецтво відчуття моменту

З одного боку, тривала вентиляція – це ризик. З іншого – надто раннє або агресивне відлучення здатне призвести до рецидиву дихальної недостатності, гіпоксії, реінтубації. Тому *процес відлучення має бути не технічним, а клінічно гнучким, з уважним спостереженням за дитиною.*

Ознаки готовності до зменшення підтримки:

- стабільна сатурація без епізодів десатурації або апное;
- достатній самостійний дихальний об'єм;
- відсутність потреби в високому FiO_2 ;
- нормальна частота дихання та стабільна гемодинаміка.

Відлучення – це не момент, а процес, і він має відбуватись так, щоб дитина почувалася впевнено, а не боролась за кожен вдих.

6. Бронхолегенева дисплазія - не лише наслідок, а й точка втручання

Для дітей, що потребували тривалої ШВЛ або високих концентрацій кисню, ризик розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) значно зростає. Але вже сьогодні БЛД сприймається не як «покарання за респіраторну підтримку», а як комплексне захворювання, що потребує мультидисциплінарного підходу.

Що знижує ризик БЛД:

- мінімально інвазивна респіраторна підтримка;
- раннє застосування кофеїну;
- ретельний контроль обсягів вентиляції;
- профілактика інфекцій та сепсису;

– оптимальне харчування (у т.ч. грудне молоко).

Профілактика БЛД – це **вміння балансувати між допомогою і втручанням**, між контролем і довірою до потенціалу дитини.

Висновок: дихання як метафора адаптації

Становлення дихання у глибоко недоношеної дитини – це не просто фізіологічний процес. Це **перехідний простір між залежністю й автономією**, між підтримкою і самостійністю. І наше завдання – бути поруч так довго, як потрібно, і так обережно, як тільки можливо.

Респіраторна підтримка – не просто техніка. Це **знак присутності**, людяності, уважності до найменших.

Там, де немає ще жодного слова – є дихання. І воно вже багато що говорить.

Серцево-судинна підтримка: гіпотензія, шунти та виклики перфузії

**Маленьке серце – велика робота:
як зберегти кровотік у надкрихкому організмі**

Серце глибоко недоношеного новонародженого – це не просто орган, а система, яка опинилася перед завданням, на яке ще не зовсім готова. Усі механізми, що у доношеної дитини активуються за годину, тут можуть вимагати днів. І в цей період **серцево-судинна підтримка стає не лише терапією, а й способом зберегти життя на рівні клітин**.

Гіпотензія, відкриті фетальні шунти, нестабільна перфузія – це не ускладнення, а очікувані події, якщо розуміти, з чим має справу серце, яке ще вчора було частиною плацентарного кола кровообігу.

1. Гіпотензія: цифра чи стан?

У неонатальній практиці зниження артеріального тиску у гли-

боко недоношених є звичним. Але головне питання – **чи є це клінічно значущим?** Адже одні діти функціонують добре з «низькими» цифрами, а інші – демонструють ознаки шоку при, здавалося б, прийнятних показниках.

Важливо враховувати:

- **тривалість та глибину гіпотензії**,
- **ознаки гіперперфузії** (подовження часу наповнення капілярів, зниження діурезу, блідість, холодні кінцівки),
- **поведінку дитини**, апное, млявість, нестабільність сатурації.

Рішення про початок терапії не має ґрунтуватись лише на цифрах – клініка важливіша за монітор.

2. Вибір терапії: рідина, вазоактивні засоби, чи... спостереження?

Початковим кроком при підозрі на гіпотензію є м'яке об'ємне навантаження – з урахуванням ризиків перевантаження. Якщо ефекту немає, доцільним є застосування інотропних засобів, серед яких допамін і добутамін лишаються найчастіше використовуваними.

Особливості:

- **добутамін** краще покращує серцевий викид,
- **допамін** підвищує системний тиск,
- **норепінефрин** – для тяжкої гіпотензії з ознаками шоку.

Проте завжди слід пам'ятати: кожен препарат має потенціал як рятувати, так і завдавати шкоди. Надмірне підвищення тиску – не менш небезпечно, ніж його падіння.

3. Шунти перехідного періоду: артеріальна протока та овальне вікно

Після народження доношеної дитини за рахунок перелаштування гемодинаміки відбувається закриття **боталової (артеріальної) протоки та овального вікна**. Але у недоношених, саме через їх глибоку незрілість, ці структури часто залишаються від-

критими, зумовлюючи зміни у тиску в легеновому колі, перевантаження лівого шлуночка, погіршення перфузії мозку та нирок.

Патологічно відкрита артеріальна протока (ПАП):

- може бути гемодинамічно значимою зміною,
- спричиняє систоло-діастолічний шум, тахікардію, пульсацію, збільшення потреби в кисні.

Лікування ПАП:

- **медикаментозна терапія** (ібупрофен, індометацин),
- **персоналізований підхід** – не всі ПАП потребують закриття, особливо за стабільної клініки.

4. Ехокардіографія: погляд у серце в режимі реального часу

У глибоко недоношених дітей можливості **класичного моніторингу артеріального тиску є надто обмежені**, щоб повною мірою оцінити ситуацію. У цій ситуації надзвичайно цінним стає неонатальне **функціональне ехокардіографічне дослідження (фЕХО)**.

Що може фЕХО:

- оцінити розмір і напрямок утворень, що мають припинити функціонувати після народження – артеріальна протока та овальне вікно,
- визначити серцевий викид, скоротливість шлуночків,
- виявити ознаки перевантаження або зниженого наповнення,
- оцінити легеневу гіпертензію.

В деяких випадках дані такого дослідження можуть кардинально змінити тактику - наприклад, замість вазопресорів показане обмеження інфузій чи навпаки.

5. Перфузія органів: коли судини мовчки сигналізують

Навіть при «нормальному» тиску можлива ситуація, коли тканини не отримують достатньо кисню та поживних речовин. Це стан, що клінічно проявляється **гіпоперфузією органів-мішеней** – мозку, нирок, кишечника.

Маркери тканинної гіперперфузії:

- затримка сечовиділення (олігурія),
- тривале капілярне наповнення (>3 сек),
- холодні кінцівки, мармуровість шкіри,
- лактоацидоз, підвищення лактату у крові.

У такій ситуації важливо не лише «дати рідину» чи «додати тиск», а **зрозуміти, що саме страждає і чому**, аби не погіршити ситуацію.

6. Гнучка стратегія: індивідуальний підхід до нестабільного серця

Усе, що стосується серцево-судинної підтримки глибоко недоношених, **неможливо стандартизувати на 100%**. Один і той самий тиск для двох різних дітей може мати різне значення. В однієї – нормальний адаптаційний механізм, у іншої – початок декомпенсації.

Що допомагає ухвалювати правильні рішення:

- міждисциплінарна команда (неонатолог + ехокардіографіст + інтенсivist),
- клініко-лабораторний моніторинг,
- фокус не на нормалізацію цифр, а на **підтримку функцій організму**.

У цьому крихкому балансі найголовніше – **чути дитину через її показники**, бути уважним до змін, навіть якщо вони не вписуються у протокол.

Таким чином, кровообіг у перші дні життя – це не стабільний механізм, а **жива система пошуку рівноваги**, яка постійно змінюється. Завдання лікаря – не втручатися з силою, а **підтримувати серце в його спробах знайти новий ритм**, бути поруч, коли пульс ще ледь помітний, але вже веде дитину до життя.

Висновок: розвиток не вимірюється вагою при народженні

Екстремальна недоношеність – це виклик не лише біологічний, а й гуманістичний. Вона змушує нас переглянути поняття «норми», «успіху», «потенціалу». Дитина, яка довго не могла сидіти, але навчилася розмовляти, думати, любити – вже стала переможцем.

Суспільство, яке бачить не лише діагнози, а й особистості – це суспільство з майбутнім.

І кожен крок на цьому шляху – від неонатолога до вчителя початкових класів – важливий.

Неонатальні клінічні синдроми, асоційовані з дРПП

Що залишається у дитини після поспішного народження

Дуже ранні передчасні пологи – це не лише момент передчасного приходу в цей світ. Це **ланцюг наслідків**, який запускається ще до народження і розгортається вже в неонатальному періоді. дРПП – це, по суті, не лише акушерський діагноз, а **неонатальний прогноз**, і він має свої обличчя – клінічні синдроми, які виникають у перші дні й тижні життя.

Коли дитина з'являється на світ у 22–24 тижні, її тіло ще не завершило формування. Усе – від шкіри до судин, від альвеол до шлуночків мозку – ще працює в **режимі “конструкції”**, а не готової системи. І саме тому будь-який подразник – шум, кисень, маніпуляція, інфекція – може стати надто сильним.

У цей період лікарі неонатологи щодня ходять по тонкому льоду. Навіть коли дитина виглядає стабільною – **ризик ускладнень залишається постійним**. Але ці ускладнення – не обов'язковість. Багато з них можна попередити, пом'якшити або виявити на ранньому етапі. А це і є мета – не лише «дочекатися» стабільності, а **активно будувати її щодня**.

Всі ускладнення неонатального періоду – не випадковість. Вони є **закономірним відбитком того, що сталося внутрішньоутробно**: інфекція, запалення, гіпоксія, порушення плацентації – усе це формує майбутню клінічну картину.

1. Респіраторний дистрес-синдром (РДС)

Практично кожна дитина, народжена до 28 тижнів, має певний ступінь **легеневої незрілості**. Альвеоли ще не виробляють достатньо сурфактанту, легенева тканина не здатна до повноцінного газообміну.

Що відбувається:

- Задишка, ретракції грудної клітки, ціаноз;
- Дитина потребує респіраторної підтримки – від CPAP (*continious positive airway pressure – постійний позитивний тиск повітря на вдосі*) до ШВЛ;
- Введення сурфактанту – рутинна частина ведення.

Але: **чим менший термін – тим більший ризик не лише РДС, а й ускладнень ШВЛ** (bronхолегенева дисплазія, пневмоторакс, вторинні інфекції).

2. Синдром системної запальної відповіді (SIRS)

Один із найбільш характерних і водночас найнебезпечніших станів. Дитина ще не має зрілої імунної відповіді, але вже перебуває **в умовах цитокінового шторму**, спричиненого внутрішньоутробним запаленням (наприклад, хоріоамніонітом). Тому імунна система екстремально недоношеної дитини **майже не функціонує**, шкіра й слизові – вразливі до проникнення мікроорганізмів, а кількість інвазивних процедур лише збільшує ризик.

Форми сепсису:

- **Ранній сепсис** – розвивається в перші 72 години життя, пере-

важно є пов'язаним із вертикальною передачею інфекції від матері;

- **Пізній сепсис** – розвивається від 4 доби життя та переважно є асоційваним з катетерами та вентиляційними засобами.

Клінічні ознаки:

- Лихоманка або гіпотермія, тахікардія, нестабільна гемодинаміка;
- Респіраторна нестабільність, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз;
- Часто – **“стерильний сепсис”**, без підтвердженої бактерії, але з тяжким перебігом.

Що важливо: це стан, який **може розвиватися стрімко** – з відносної стабільності до тяжкої поліорганної недостатності за години.

Профілактика:

- максимально стерильна робота з катетерами,
- обмеження контактів,
- використання пробіотиків,
- і знову ж – грудне молоко як імуноактивна підтримка.

3. Синдром перинатальної інфекції

Інколи він поєднується із SIRS, а інколи має більш типовий перебіг: це ранній неонатальний сепсис, викликаний внутрішньоутробною інфекцією або транслокацією мікроорганізмів при ПРПО.

Найчастіші патогени:

- *Streptococcus agalactiae*,
- *Escherichia coli*,
- *Listeria monocytogenes*.

Прояви:

- РДС, гіпотонія, пригнічення свідомості, апное, зниження рефлексів;
- Інколи – менінгіт, пневмонія, ДВЗ-синдром.

Відмінність дітей після дРПП – високий ризик поліорганных форм, навіть за невисокої бактеріємії.

4. Синдром первинної легіневої недостатності з елементами запалення

ДРПП, особливо у випадку хоріоамніоніту, часто призводять до **внутрішньоутробного ураження легень**. Виникає так званий «запальний РДС», при якому легенева тканина уражена ще до народження.

Особливості:

- Низька ефективність сурфактанту;
- Висока потреба у респіраторній підтримці з перших хвилин;
- Високий ризик хронічної бронхолегеневої дисплазії.

Дитина виглядає, як при класичному РДС, але **стабілізація значно складніша**, і киснева залежність часто зберігається тижнями.

5. Синдром неонатальної гіпоксії та ішемії

Передчасне відшарування плаценти, фетоплацентарна недостатність, затяжний латентний період при ПРПО – усе це **призводить до внутрішньоутробної гіпоксії**. Якщо вона триває достатньо довго або супроводжується порушенням перфузії – виникає **ішемічне ураження органів**, передусім мозку, нирок, серця.

Клінічні прояви:

- Апатія, знижений рефлексорний тонус, пригнічення свідомості;
- Респіраторна або кардіальна нестабільність, гіпотензія;
- Олігурія, біохімічні ознаки ураження печінки й нирок.

При дРПП діти часто мають **змішаний варіант ураження** – гіпоксично-ішемічний + запальний, що ускладнює перебіг і потребує особливо обережної стабілізації.

6. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ)

Хоча ця патологія частіше асоціюється з доношеними дітьми, **глибоко недоношені новонароджені після дРПП** також мають високий ризик енцефалопатії – але з дещо іншими клінічними проявами.

Ознаки:

- Відсутність або слабкість рефлексів, порушення смоктання, апное;
- Тремор, гіпертонія або гіпотонія, судоми;
- Летаргія або гіпервозбудливість.

Особливість у недоношених: **ГІЕ часто маскується під звичайну “незрілість”**, і лише динамічне спостереження дозволяє вчасно відрізнити патологію від розвитку.

7. Мозкові порушення в контексті глибокої недоношеності: ішемія, крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція

Крихкість головного мозку: анатомія вразливості

Мозок екстремально недоношеної дитини – це **найвразливіший орган**, чия структура лише починає формуватись у повному сенсі цього слова. У терміні 22–28 тижнів він ще **пластичний, але не захищений**. Судини надзвичайно тонкі, авто-регуляція кровотоку нестабільна, а навколишні тканини – чутливі до найменших змін тиску, кисню чи запального середовища.

Тому саме в перші дні життя – і навіть у перші години – можуть розгортатись **незворотні процеси у мозковій тканині**, які згодом визначатимуть не лише неврологічний статус, а й якість життя дитини на роки вперед.

7. 1. Інтраперивентрикулярні крововиливи (ІПВК)

ІПВК – один із найчастіших типів ушкоджень головного мозку у недоношених, що виникає через **розрив судин у зоні гермінатив-**

ної матриці – ділянки, яка особливо рясно васкуляризована й не-стабільна у ці терміни гестації.

Чинники ризику:

- коливання артеріального тиску;
- гіпоксія/реоксигенація;
- венозна обструкція (наприклад, при натисканні на черевну стінку);
- системне запалення.

Класифікація за ступенем:

- I ступінь – крововилив обмежений гермінативною матрицею;
- II – з проривом у бічні шлуночки без їх розширення;
- III – з розширенням шлуночків;
- IV – з ураженням перивентрикулярної паренхіми.

Найнебезпечніші – III–IV ступені, які часто призводять до гідроцефалії, атрофії кори, тяжкої інвалідазації.

7.2. Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ)

ПВЛ – це **ішемічно-запальне ураження** білої речовини мозку навколо бічних шлуночків. Найчастіше виникає у дітей із масою <1500 г на фоні гіпоксії, інфекцій, коливань перфузії.

Патогенез:

- зниження кровотоку в артеріях, що живлять перивентрикулярну область;
- цитотоксичне ураження олігодендроцитів (клітин, які формують мієлін);
- активація мікроглії та апоптоз.

Форми:

- Кістозна ПВЛ (видимі порожнини на УЗД/МРТ);
- Дифузна ПВЛ – більш підступна, але не менш небезпечна.

ПВЛ – **основна причина формування моторних розладів у недоношених дітей**, особливо спастичної диплегії.

7.3. Ішемічні інфаркти мозку у глибоко недоношених

Ішемія кори великих півкуль або глибших структур мозку – ще один можливий наслідок нестабільної перфузії. Ці ураження можуть бути як **вогнищевими**, так і **мультифокальними**, часто не проявляючись одразу в клініці.

Механізми:

- зниження системного кровотоку (наприклад, при шоку);
- мікросудинні спазми в умовах цитокінового стресу;
- мікротромбози (особливо на тлі сепсису або ДВЗ-синдрому).

Часто ішемічні вогнища виявляють лише на **МРТ**, особливо при легкій симптоматиці – треморі, пригніченні рухів, слабкому смоктанні.

Особливу настороженість мають викликати **асиметричні рухи кінцівок** або **персистуюча гіпотонія без інших причин**.

7.4. Постгеморагічна гідроцефалія

Це ускладнення важких ІПВК. Кров, що потрапила до шлуночкової системи мозку, блокує відтік спинномозкової рідини, викликаючи **вторинну гідроцефалію**.

Прояви:

- прогресуюче збільшення окружності голови;
- напружене тім'ячко;
- розширення шлуночків на нейросонографії.

Часто потребує нейрохірургічного втручання – встановлення шлуночкових дренажів або вентрикулоперитонеального шунта.

7.5. Порушення мієлінізації та розвитку сірої речовини

У недоношених дітей ішемія та запалення гальмують:

- дозрівання олігодендроцитів,
- утворення нейронних зв'язків,
- розвиток кори головного мозку.

Наслідки:

- затримка психомоторного розвитку,
- мовленнєві порушення,
- порушення когнітивної функції, що виявляються пізніше – у віці 1–2 років і далі.

Це «приховані» наслідки, які не завжди видно в ранньому періоді, але які формуються саме в перші тижні життя.

Коли симптоми тихі, але наслідки гучні

У перші дні життя глибоко недоношеної дитини клінічна картина мозкових порушень може бути **вкрай неспецифічною**: слабе смоктання, знижений тонус, пригнічення активності. Часто це сприймається як звична "незрілість". Але за цим може ховатися **початок глибоких нейропатологічних процесів**, які проявляться значно пізніше – затримкою розвитку, порушенням мовлення, руховими або когнітивними порушеннями.

У цьому контексті **уважність до деталей** – критично важлива. Те, що сьогодні виглядає як «особливість адаптації», завтра може виявитися наслідком ішемічного ураження.

Роль інструментальної діагностики

Для своєчасного виявлення ушкоджень мозку ключовими є:

- **нейросонографія** (переважно трансфонтанельна): доступна з перших годин життя;
- **MPT головного мозку**: дає точну інформацію про структури білої й сірої речовини, зони ішемії, ПВЛ;
- **електроенцефалографія**: для оцінки електричної активності та прихованих судом.

Але найцінніше – не разова діагностика, а динамічне спостереження упродовж усього періоду інтенсивної терапії.

Прогноз: між обережністю й надією

Прогноз залежить не лише від діагнозу, а й від часу, коли було

виявлено проблему, і як на неї зреагували. **Чим раніше втручання – тим більше шансів на компенсацію**, збереження функцій або їх відновлення. Дитячий мозок має колосальну здатність до нейропластичності, якщо йому створити відповідні умови.

У цьому – головне послання для батьків і команд, які працюють з такими дітьми: навіть при важких ураженнях на старті – не все втрачено, але шансів більше, коли є час, увага і віра.

8. Некротизуючий ентероколіт у екстремально недоношених новонароджених: патогенез, клініка, наслідки

Чому саме ці діти?

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – одне з найстрашніших ускладнень неонатального періоду, яке особливо часто виникає у **глибоко недоношених немовлят, народжених після дРПП**. Ці діти мають подвійний тягар: **імунологічна незрілість + вплив внутрішньоутробного запалення**, яке нерідко передувало пологам. І саме цей фон створює ідеальні умови для розвитку некротичного ураження кишечника. Це запальне ураження кишечника, яке може призвести до його перфорації, перитоніту та смерті дитини.

Важливо розуміти: НЕК – це не окреме захворювання, а **наслідок каскаду подій**, де кожна наступна ланка запускає нову хвилю ушкодження.

Патогенез: як усе починається

Некротизуючий ентероколіт формується на тлі:

- **гіпоксії** й ішемії кишкової стінки (наприклад, через нестабільну гемодинаміку, гіпотензію, або шок);
- **дисбіозу** – незріла мікробіота кишківника сприйнятлива до патогенних колоній;
- **запальної активації** – особливо при наявності антенатального хоріоамніоніту чи SIRS.

Перелічені чинники та їх комбінація призводять до:

- пошкодження слизової;
- транслокації бактерій у підслизові шари;
- активації системної запальної відповіді;
- некрозу стінки кишки.

Найчастіше уражається *термінальний відділ клубової кишки*, але може бути залучена й товста кишка, або навіть уся довжина кишківника.

Клінічна картина: тонка грань між нормою та катастрофою

У дітей з дуже малою масою тіла (особливо <1000 г) симптоми можуть з'являтися *раптом, на фоні зовні стабільного стану*, і тому вимагають надзвичайної пильності.

Типові прояви:

- здуття живота, знебарвлення шкіри (мрамуровість, синюшність);
- зниження активності, поганий апетит, блювання;
- поява крові в калі;
- нестабільність температури й дихання.

Інколи *єдиним першим симптомом стає погіршення загального стану або зупинка толерантності до годування*, що легко сплутати з іншими станами.

Діагностика: швидко, точно, обережно

У випадку НЕК вирішальне значення має *не лише виявлення, а своєчасність виявлення*. Чим раніше буде розпізнано перші ознаки – тим більше шансів уникнути хірургічного втручання та зберегти життєво важливі відділи кишечника.

Лабораторні маркери:

- підвищення CRP, прокальцитоніну, ІЛ-6;
- тромбоцитопенія, нейтропенія – індикатори тяжкого запального процесу;
- метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, підвищення лактату.

Візуальна діагностика:

- **Оглядова рентгенографія живота:** наявність пневматозу кишкової стінки – класична ознака;
- **Портальна венозна газемія** – сигнал тяжкого ураження;
- **Пневоперитонеум** – ознака перфорації кишківника, показ до термінової операції.

У новітніх практиках також застосовується **ультразвукове дослідження органів черевної порожнини**: він дозволяє виявити ранні зміни у стінці кишки до появи рентгенологічних ознак.

Лікування: зупинити ланцюгову реакцію

Лікування НЕК – це боротьба не тільки з кишковим ураженням, а й із **цитокиновим штормом, сепсисом, порушенням мікроциркуляції**.

Консервативна терапія:

- повне припинення ентерального харчування;
- декомпресія шлунка (зонд);
- широка антибіотикотерапія (переважно 3-компонентна схема);
- інфузійна підтримка, корекція кислотно-лужного балансу, електролітів.

Хірургічне втручання:

Показане при:

- перфорації кишківника;
- масивному некрозі, який не регресує;
- формуванні псевдокісти, асцити.

Хірурги намагаються **зберегти максимальну довжину кишки**, щоб уникнути синдрому короткого кишечника в майбутньому.

Прогноз і наслідки: життя після кризи

Навіть після успішного лікування НЕК дитина не повертається до «початкової точки». Її кишківник, мікробіота, травлення – усе проходить *через глибоку перебудову*. А тому подальше спостереження й підтримка критично важливі.

Потенційні довгострокові наслідки:

- **синдром короткого кишечника** (при значній резекції);
- **порушення харчування** (втрата ентеральної толерантності, залежність від парентерального харчування);
- **затримка фізичного розвитку та нейророзвиткові порушення** (як результат системного запалення або асоційованої гіпоксії/сепсису).

Окреме занепокоєння викликають **вторинні психологічні наслідки** – як для дитини, так і для батьків. Тривале перебування в реанімації, інвазивні втручання, тривога за життя немовляти – усе це формує **травматичний досвід**, що потребує уваги мультидисциплінарної команди.

Роль профілактики: чим раніше, тим краще

Унікальність НЕК полягає в тому, що значна частина випадків **може бути попереджена**. І це рідкісний приклад тяжкої патології, для якої профілактика справді працює.

Основні підходи:

- **грудне молоко (власне або донорське)** як основа ентерального живлення;
- **повільне і поступове введення харчування** із динамічним моніторингом;
- **уникнення надмірного об'єму рідини** в перші дні життя;
- **ретельний контроль за гіпоксією, гіпотермією, сепсисом**.

І насамперед – **командна настороженість**: неонатолог, хірург,

реаніматолог, медсестра, батьки – всі мають бути об'єднані єдиною метою: помітити перші ознаки вчасно.

НЕК – це не лише медичне випробування, а справжній *екзамен для системи неонатальної допомоги*. Виживання дитини часто залежить не від одного рішення, а від *десятків дрібних, але своєчасних дій*: помітити ранній симптом, утримати годування, не поспішати з переведенням, пояснити батькам, що відбувається.

І в цьому процесі немає неважливих ролей. Бо, як показує практика, *дитина, яка пройшла НЕК і вижила – це завжди результат командної емпатії, клінічної мудрості й безперервної турботи*.

9. Коли дихання дається з боротьбою: про бронхолегеневу дисплазію мовою емпатії й науки

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – це не просто легеневе ускладнення. Це *тривала історія про те, як дитина вчиться дихати в умовах, коли її легені ще не готові до цього світу*. І хоча ми звикли розглядати БЛД як «хронічне ушкодження легень», насправді це набагато більше – це спосіб організму адаптуватися до передчасного народження, до вентиляції, до кисню, до нової реальності. Найвразливіші – це немовлята, народжені на межі життєздатності, часто з масою тіла <1000 г, які потребують тривалої респіраторної підтримки. Але БЛД сьогодні – це не просто «наслідок ШВЛ», а *складне запально-репаративне порушення розвитку легень*.

Як формується БЛД: еволюція поглядів

У класичному розумінні БЛД – це ураження, що виникає через:

- кисневу токсичність;
- механічне ушкодження легенів при ШВЛ;
- запальні реакції внаслідок інфекцій або системного SIRS.

Але сучасна концепція говорить про інше: БЛД – це *порушення*

нормального альвеолярного й судинного розвитку, яке виникає ще в утробі, а ШВЛ і кисень лише додають ускладнень.

Ключові чинники:

- антенатальне запалення (хоріоамніоніт, ПДРПО);
- відсутність сурфактанту або недостатній його ефект;
- незріла мікроваскулярна мережа легень;
- вторинні інфекції (особливо вентилятор-асоційовані).

Сучасне обличчя БЛД: м'які, але тривалі форми

Раніше БЛД асоціювалась із рентгенограмами, на яких чітко видно фіброз, булли, грубі ушкодження. Нині **морфологія БЛД стала "делікатнішою"**, але її наслідки – не менш серйозні.

Нова форма БЛД:

- менше структурних змін;
- **менше альвеол, більший їх розмір**;
- дефіцит васкуляризації – і саме це призводить до гіпоксемії навіть без видимих уражень.

У таких дітей часто немає класичної рентгенологічної картини, але є потреба в кисневій підтримці понад 28 днів життя або після 36 тижнів постменструального віку.

Як діагностується БЛД: критерії, які не завжди очевидні

Сьогодні БЛД – це діагноз, що базується не лише на рентгенограмі чи зовнішніх симптомах. Це **клініко-функціональна оцінка тривалості та потреби в кисні**, яка враховує ступінь недоношеності.

Класична діагностика БЛД включає:

- Потребу в кисневій підтримці ≥ 28 днів життя, і
- Оцінку стану дитини на 36 тижні постменструального віку (або на момент виписки, якщо раніше).

За ступенем тяжкості виділяють:

- **Легка форма** – дитина потребувала кисню > 28 днів, але на 36 тижні вже дихає самостійно;

- **Середня** – на 36 тижні потребує <30% кисню;
- **Тяжка** – потребує $\geq 30\%$ кисню або ШВЛ/СРАР.

У більшості випадків саме **середня форма** – найпоширеніша. Вона не виглядає драматично, але **супроводжується повторними госпіталізаціями, тривалим кашлем, затримкою набору ваги, частими обструктивними епізодами.**

Чим живе дитина з БЛД: клініка і виклики

Найбільший виклик БЛД – **затяжний, хронічний перебіг**. Після виписки дитина не стає "здоровим немовлятком" – вона потребує **особливого дихального режиму, обережного догляду, обмеження контактів** (через високий ризик інфекцій).

Типові ознаки:

- часте дихання (тахіпное);
- втягування міжреберних проміжків;
- епізоди десатурації під час годування, плачу або сну;
- слабкий приріст ваги – через високу енерговитратність дихання.

У більшості дітей ці прояви з часом зменшуються, але **деякі мають затяжні симптоми аж до 2–3 років**, і потребують інгаляційної підтримки, кисневих концентраторів удома, реґоспіталізацій під час респіраторних інфекцій.

Що далі? Прогноз, якість життя і потреби в підтримці

Коли дитина з БЛД залишає стіни стаціонару, її історія лише починається. Вона дихає – так. Але часто – з труднощами, обмеженнями, потребою в особливому догляді. І тут уже на перший план виходить не лише медична допомога, а **ціла система підтримки сім'ї, навчання, динамічного нагляду.**

Можливі довгострокові наслідки:

- зниження толерантності до фізичних навантажень;
- обструктивні дихальні розлади, що нагадують астму;

- часті ГРВІ, які легко переходять у бронхіоліти;
- затримка росту й розвитку на фоні хронічної гіпоксії;
- ризик легеневої гіпертензії.

Особливу увагу слід приділяти **нейропсихологічному розвитку**: діти з тяжкою БЛД мають вищий ризик затримок мовлення, труднощів у навчанні, підвищеної втомлюваності.

Профілактика: не допустити – краще, ніж лікувати

Умовно кажучи, профілактика БЛД починається ще до народження. Основні ланкам профілактики є:

- **профілактика дРПП і ПДРПО** (що напряду знижує ризик передчасного розродження);
- **антинатальна стероїдна терапія** (для прискорення дозрівання легень);
- **мінімально інвазивна респіраторна підтримка** (збереження самостійного дихання, використання СРАР, неінвазивна вентиляція);
- **раннє введення сурфактанту** у групах ризику;
- **оптимізація кисневої терапії**: не надто багато – не надто мало.

Також важливо – **профілактика інфекцій**, особливо RSV-інфекції в перший рік життя, що може спричинити різке погіршення стану.

Життя з БЛД – це не вирок

Дитина з БЛД – це не «хворе» немовля, а **мале життя, яке проходить свій шлях адаптації**. З кожним місяцем її легені ростуть, формуються нові альвеоли, покращується вентиляція, і хоча старт був складним – фініш у багатьох таких дітей вражає. Ці діти в майбутньому бігають, співають, навчаються на відмінно. Але щоб це стало реальністю – **потрібен шлях підтримки**, в якому є місце:

- турботі з боку батьків,
- чітким медичним планам,
- емпатії,
- і вірі в те, що зростання можливе, навіть коли перші вдихи були болючими.

Бо кожне дихання цих дітей – це маленька перемога. І якщо їх супроводжують із повагою, розумінням і турботою – легені можуть стати сильними, як серце тих, хто їх підтримував.

10. Синдром затримки адаптації

Це «м'який», але показовий синдром. Дитина після дРПП може мати формально стабільні показники, але ***все відбувається повільніше, ніж очікувалося***: повільний набір ваги, тривала необхідність кисневої підтримки, пізніше встановлення ентерального харчування.

У чому суть:

- Це не катастрофічна патологія, а ***віддзеркалення глибокої незрілості й перинатального стресу***;
- Може затягувати неонатальний період, відтерміновувати виписку.

Така дитина потребує ***більше часу, ніж «типова» недоношена***, і це має бути прийнято як частина нормального шляху до одужання.

Порушення терморегуляції

Глибоко недоношена дитина практично не має підшкірного жиру, не здатна генерувати тепло і миттєво втрачає його через випаровування. Навіть кілька хвилин на холодній пелюшці можуть стати фатальними.

Наслідки переохолодження:

- Метаболічний ацидоз, гіпоглікемія, дихальні розлади, зниження імунітету.

- **“Холодний старт”** – один з незалежних предикторів смертності.

Інкубатор, теплі рушники, шапочка, пластикові пакети – усе **це не «додатково», а життєво необхідно в перші хвилини.**

Гіпоглікемія, електролітні зрушення, ацидоз

Біохімічна стабільність – це тонка межа. У недоношеної дитини навіть короткочасне голодування або стрес можуть призвести до:

- зниження глюкози,
- гіпонатріємії, гіперкаліємії,
- метаболічного або респіраторного ацидозу.

Важливо постійно моніторити глюкозу, рН, електроліти – не з інтересу, а **для запобігання фатальним коливанням.**

11. Ретинопатія недоношених: ризики, діагностика, шляхи збереження зору

Ретинопатія недоношених (РН) – це складний, багатофакторний стан, що виникає **в результаті порушеного дозрівання сітківки у передчасно народжених дітей.** І хоча цей діагноз часто звучить у неонатальних палатах як щось «рутинне», насправді він несе **потенційно незворотну загрозу втрати зору**, якщо не буде вчасно виявлений і пролікований.

Саме РН є однією з провідних причин дитячої сліпоти у світі, але водночас – це **захворювання, яке можна попередити**, якщо діяти системно й передбачливо.

Як формується ретинопатія: фізіологія, яка не встигає за життям

Розвиток сітківки – процес складний і тривалий. **Повна васкуляризація її периферичних відділів завершується лише на 38–40**

тижні гестації. У недоношеної дитини цей процес різко переривається. Після народження на тлі змінених умов – високого вмісту кисню, нестабільної перфузії, запалення – **нормальне формування судин зупиняється або викривлюється.**

Типовий сценарій:

- Перша фаза: **уповільнення або повна зупинка росту судин сітківки.**
- Друга фаза: **гіпоксія периферії → продукція VEGF → хаотичний ріст патологічних судин**, що можуть проростати в склоподібне тіло.

Саме ці патологічні судини є основою для **крововиливів, фіброзу, тракцій та відшарування сітківки.**

Які діти в зоні ризику?

РН не загрожує всім новонародженим. Високий ризик мають:

- діти з гестаційним віком <32 тижнів;
- діти з масою тіла при народженні <1500 г;
- ті, хто отримував тривалу кисневу підтримку;
- немовлята з сепсисом, ПРЛ, крововиливами в мозок, апное;
- народжені після інтенсивного внутрішньоутробного запалення (хоріоамніоніту).

Також слід враховувати: високі дози кисню та нестабільний контроль сатурації значно підвищують ризик РН, навіть у дітей з масою понад 1500 г.

Система скринінгу: побачити до того, як стане пізно

Ефективне виявлення РН базується не на здогадках чи симптомах, а на **системному, чітко організованому скринінгу.** Кожна дитина, яка входить до групи ризику, має бути обстежена офтальмологом у визначені строки, незалежно від загального стану.

Перше обстеження:

- зазвичай проводиться у 31 тиждень постменструального

віку або через 4 тижні після народження (залежно від того, що раніше).

Обстеження проводиться з використанням **спеціальних офтальмоскопів або систем цифрової візуалізації** (наприклад, RetCam).

Під час скринінгу оцінюють:

- **зони сітківки** (від центру до периферії – I, II, III);
- **стадію ретинопатії** (від 1 до 5);
- наявність ознак агресивного перебігу (наприклад, ROP-AP – rapidly progressive disease);
- ступінь активності та регресії судинного росту.

Коли і як лікувати?

Не кожна ретинопатія потребує втручання. У багатьох дітей відбувається **спонтанна регресія** без залишкових змін. Проте є ситуації, коли втручання – єдиний шанс зберегти зір.

Покази до лікування (за критеріями National Eye Institute – Національний інститут ока, США):

- Ретинопатія 3 стадії у зоні I з тенденцією до поширення;
- Ретинопатія 2–3 стадії у зоні II з ознаками активності;
- Агресивна задня ретинопатія недоношених (негайне втручання).

Варіанти лікування:

1. Лазерна фотокоагуляція – золотий стандарт: знищує аваскулярну зону сітківки, знижуючи продукцію VEGF.
2. Ін'єкції анти-VEGF препаратів (бевацизумаб, ранібізумаб) – новий, менш інвазивний підхід, дозволяє зберегти периферичний ріст судин, але потребує довготривалого моніторингу.

У тяжких випадках (4–5 стадії) проводять хірургічне втручання – вітректомію, але прогноз при цьому – зазвичай обережний.

Життя після ретинопатії: між сподіванням і тривогою

У багатьох дітей із РН, навіть після успішного лікування, погляд на світ залишається дещо іншим. Але що важливо – цей погляд є, і саме це – головна перемога.

Можливі наслідки:

- міопія (короткозорість), астигматизм, косоокість;
- амбліопія (зниження гостроти зору без анатомічних причин);
- ускладнення після анти-VEGF (повільна прогресування РН, необхідність повторних ін'єкцій);
- у рідкісних випадках – рецидивуюче відшарування сітківки в перші роки життя.

Саме тому діти, які перенесли РН, мають спостерігатися офтальмологом не менше до 5–6 років, а в деяких – протягом усього дитинства.

Роль батьків і мультидисциплінарної команди

Утримати контакт дитини з навколишнім світом – це **не лише завдання офтальмолога**. Це – комплексна, ніжна співпраця всіх, хто поруч.

Що важливо:

- пояснити батькам, що скринінг – не «страшна процедура», а шанс зберегти зір;
- дати розуміння того, що навіть при помірних формах РН потрібна увага до зорового розвитку (відстеження руху очей, реакції на світло, розвиток фіксації);
- заохочувати батьків до раннього зорового стимулювання (чорно-білі іграшки, м'яке освітлення, підтримка зорового контакту).

Дуже важливо також організувати **своєчасну реабілітацію** – залучення логопедів, психологів, фахівців раннього втручання, якщо зір залишається обмеженим.

Щоб бачити світ у всіх барвах

Недоношеність відбирає в дитини багато: час, сили, спокій перших тижнів життя. Але в неї є шанс – **бачити цей світ, гратися, навчатися, посміхатися мамі**, якщо ми не пропустимо момент, коли щось у її сітківці пішло не так.

РН – це не тільки патологія сітківки. Це виклик системі, яка має вчасно відреагувати, не втратити жодної дитини, не дати страху чи недбалості забрати зір там, де його ще можна врятувати.

І найкращі історії – це не ті, де все було без проблем. А ті, де **проблема з'явилась, але не зламала**, бо поруч вчасно виявився хтось, хто вміє бачити не лише очима.

12. Розлади нейророзвитку: когнітивні та моторні наслідки екстремальної недоношеності

Коли мозок народжується раніше тіла: як формується нейророзвиток у дітей після дРПП

Немовля, народжене на межі життєздатності, ще не готове жити в зовнішньому світі – не лише фізіологічно, але й . Його мозок ще має пройти складний і тонко скоординований шлях дозрівання, який у нормі відбувається в тиші материнської утроби. Передчасне народження порушує цей шлях, створюючи ризик не лише соматичних, а й глибоких нейропсихологічних змін.

У групі високого ризику – діти, народжені до 28 тижнів, з малою масою тіла, ті, хто переніс перивентрикулярні крововиливи, вентрикуломегалію, гіпоксію, сепсис, бронхолегеневу дисплазію чи потребував тривалої ШВЛ.

Як мозок реагує на передчасне народження

У період 24–40 тижнів вагітності в мозку відбувається *інтен-*

сивне формування кори, мієлінізація, синаптогенез, нейронна міграція. Цей процес є вкрай чутливим до зовнішніх подразників, дефіциту кисню, запалення, порушення метаболізму.

У передчасно народжених часто спостерігається:

- **недостатня диференціація сірої речовини,**
- **порушення розвитку білої речовини (leukomalacia),**
- **атрофія мозолистого тіла,**
- **гіпоплазія мозочка,** що відповідає за координацію й емоційний контроль.

І навіть за відсутності масивних структурних уражень – **хронічний вплив болю, шуму, нестачі сенсорного контакту** в умовах реанімації здатен змінити формування нейронних зв'язків.

Основні типи нейророзвиткових порушень

Порушення в дітей, які народилися екстремально передчасно, можуть бути неочевидними в перші місяці, але з віком проявляються у складніших формах.

Найчастіше діагностують:

- **ДЦП (дитячий церебральний параліч)** – у 5–10% екстремально недоношених, найчастіше – спастичну диплегію;
- **затримку моторного розвитку** (пізніє тримання голови, сидіння, ходіння);
- **когнітивні порушення** – зниження індексу розвитку, труднощі з пам'яттю, увагою, навчанням;
- **мовленнєві розлади** (дизартрія, затримка мовного розвитку, труднощі з артикуляцією);
- **розлади поведінки та спектру аутизму,** емоційної регуляції.

Часто ці стани поєднуються, і клінічна картина не вписується в жорсткі рамки, а потребує гнучкого, емпатійного підходу до оцінки та корекції.

Рання діагностика: не чекати, а бачити

Ключовим моментом є **не очікування «очевидних» симптомів, а активний пошук найменших ознак відхилення**, ще до того, як вони закріпляться у формі порушення. Це – філософія раннього втручання, яка рятує не від діагнозу, а від його наслідків.

Доступні інструменти раннього виявлення:

- **нейросонографія** – вже з перших днів життя дає уявлення про стан шлуночкової системи, білу речовину, крововиливи;
- **оцінка спонтанної моторики** (за методикою Prechtl) – на 2–4 місяці життя дозволяє прогнозувати ризик ДЦП;
- **скринінг нейроповедінкових реакцій** – відстеження зорового контакту, слухових відповідей, реакції на дотик;
- **оцінка моторного розвитку** за шкалами Alberta, Denver, Bayley – від 4 тижнів до 24 місяців.

Батьківська інтуїція – теж інструмент. Якщо мати або батько відчують, що «щось не так» – це вагомий привід для обстеження, навіть якщо формальні ознаки відсутні.

Втручання, що змінює траєкторію розвитку

Щораніше розпочато підтримку – тим більше шансів, що мозок зможе **компенсувати слабкі зони, сформувати обхідні шляхи, використати нейропластичність**. Навіть за наявності структурних змін – розвиток може бути позитивним, якщо йому дати простір, час і підтримку.

Основні напрями втручання:

- **фізіотерапія та кінезіотерапія** (з перших тижнів);
- **ерготерапія** – розвиток навичок самообслуговування, дрібної моторики;
- **логопедична й нейропсихологічна підтримка** – з 6–8 місяців, за наявності ознак затримки мовлення або комунікації;

- **сенсорна інтеграція** – робота з гіпер- або гіпочутливістю до дотику, звуків, світла.

Найефективнішими є **мультимодальні програми**, що включають родину, фахівців, такий як NIDCAP, EI (Early Intervention), або локальні мультидисциплінарні моделі спостереження.

Батьки – як перші терапевти

Коли лікарі говорять про нейророзвиток, вони часто вживають складні терміни. Але справжній розвиток відбувається тоді, коли мама дивиться в очі дитині, коли тато співає їй на ніч, коли кожен новий рух, кожен звук отримує відповідь і значення.

Дослідження доводять:

- **емоційний зв'язок із батьками** стимулює розвиток нейронних зв'язків не гірше за спеціальні методики;
- **щоденна взаємодія** знижує ризик аутичного спектру в недоношених;
- **навички самообслуговування, мови, соціальної взаємодії** значною мірою залежать від атмосфери в родині.

Особливої уваги потребують родини, де присутні **емоційне виснаження, страх, відчуття провини** – ці фактори можуть гальмувати природний розвиток. Психологічна підтримка батьків має бути частиною будь-якої неонатальної програми.

Життя з перспективою

Нейропластичність – дивовижна властивість дитячого мозку. Історії дітей, які народилися з крововиливами, гіпоксією, з масою 600–700 г і яких готували до інвалідності, але які згодом стали школярами, спортсменами, музикантами – **не винятки, а доказ потенціалу, якщо дати дитині шанс**.

Такий шанс включає:

- **регулярне спостереження** невропатолога, психіатра, реабілітолога, логопеда;
- **поступове входження в систему освіти** – спершу інклюзія, потім, за потреби, спеціалізована підтримка;
- **програми державного й муніципального рівня** з раннього втручання (особливо в перші 3 роки життя);
- **інформування батьків**: вони мають знати, на що мають право їхні діти, до яких служб можна звернутись, які є ресурси.

Коли симптом – не просто діагноз

У глибоко недоношених дітей, народжених після дуже ранніх передчасних пологів, **кожен клінічний синдром – це не лише прояв хвороби, а “відлуння” подій**, що сталися до народження. Синдроми, які ми бачимо, – це спосіб організму сказати: «Я був під тиском, я борюся, я ще не готовий, але хочу жити».

Профілактика ускладнень: не чекати – діяти

Коли йдеться про глибоко недоношену дитину, **час не лікує – він випробовує**. І тому стратегія очікування тут неприйнятна. Завдання неонатальної команди – не лише вчасно розпізнати ускладнення, а й не дати їм розгорнутись.

Це означає:

- починати з **тепла**, а не з медикаментів;
- вірити у **потенціал грудного молока** як імуноактивного препарату;
- зменшити зайві маніпуляції, бо **стрес – тяж тригер ускладнень**;
- підтримувати **гомеостаз** як фундамент виживання.

І навіть прості речі – м’який голос, тиха палата, руки медсестри,

які не смикають, а торкаються з повагою – усе це теж **профілактика ускладнень**, бо вони знижують фізіологічне навантаження на вразливу систему.

У перші дні життя екстремально недоношеної дитини **кожен симптом – це не “ще одне ускладнення”, а сигнал тривоги**. І завдання команди – навчитися читати ці сигнали раніше, ніж вони стануть незворотними.

Ранні ускладнення – не вирок, а виклик. І саме тут, у цій боротьбі за стабільність, народжується не лише шанс на життя, а й **етос неонатології як медицини присутності, уваги й глибокої поваги до найменшого пацієнта**.

І в цьому сенсі наше завдання – **не лише лікувати симптоми, а зрозуміти їх походження**, прочитати ці сигнали з уважністю і емпатією.

Синдроми – як ключ до прогнозу

Кожен з описаних синдромів – від SIRS до адаптаційного сповільнення – є **маркером того, яким буде шлях цієї дитини в неонатальному періоді**. Деякі з них минуть безслідно. Інші залишать по собі функціональні чи неврологічні наслідки. Але у кожному випадку розуміння того, з чим саме ми маємо справу, дозволяє:

- вчасно розпочати профілактику ускладнень;
- адаптувати інтенсивність лікування;
- **планувати мультидисциплінарний супровід на подальші місяці**.

Неонатальна медицина при дРПП – це **в першу чергу не протоколи, а саме уважне слухання тіла дитини**, яке говорить мовою синдромів, реакцій, потреб. І якщо ми навчимося цю мову розуміти – навіть найслабший малюк отримає не просто допомогу, а шанс на життя з гідністю й повагою.

Перинатальні фактори ризику тяжкого неонатального прогнозу

Чому одні діти проходять через неонатальний період з мінімальними втратами, а інші – ні?

Це питання, яке постає майже в кожному випадку глибоко недоношеної дитини. Наче всі мають схожі терміни, вагу, протоколи лікування – а результати різняться разюче. І в цьому парадоксі криється головна істина неонатології: ***дитина народжується не з «чистого аркуша», а з уже сформованим багажем ризиків, пов'язаних із перебігом вагітності, пологами та внутрішньоутробними подіями.***

Відтак, клінічний прогноз у неонатальному періоді неможливо оцінювати без урахування ***перинатального контексту***. Саме він визначає, наскільки організм дитини готовий до адаптації, яка ймовірність ускладнень і як багато ресурсів знадобиться для стабілізації.

Ключові перинатальні чинники, що впливають на неонатальний прогноз

1. Гестаційний вік

Це найпотужніший незалежний предиктор. Кожен тиждень, кожен додатковий день внутрішньоутробного розвитку ***драматично підвищує шанси на виживання й знижує ризик ускладнень.***

Різниця між 23 і 24 тижнями – це не «просто сім днів», а принципово інша біологічна готовність органів та систем, особливо дихальної, нервової, імунної.

- Легені з більшою кількістю альвеол і сурфактанту;
- Краще регульований кровообіг мозку;
- Перші ознаки стабілізації імунної відповіді.

Водночас межа життєздатності залишається гнучким понят-

тям – і багато залежить не тільки від тижнів, а й від комбінації супутніх факторів.

Чим нижчий гестаційний вік:

- тим вищі шанси РДС, сепсису, ПВЛ, НЕК;
- тим довший період вентиляції і потреба в інтенсивній підтримці;
- тим повільніше відновлення і вище навантаження на сім'ю.

Але важливо не лише «термін», а контекст, у якому сталось розродження: чи була інфекція? чи була гіпоксія? чи мав плід затримку росту?

2. Маса тіла при народженні

Хоча часто корелює з терміном, маса тіла є самостійним фактором. Навіть у межах одного тижня гестації діти з вагою <500 г мають значно вищий ризик ускладнень, ніж ті, що набрали понад 700 г. Відтак ЗРП та перебіг вагітності на тлі тривалої плацентарної недостатності збільшують перинатальні ризики. Дитина, яка вроджена малою для гестаційного віку, зазвичай вже пройшла складний період *дефіциту кисню та поживних речовин* у лоні матері. Ці зміни мають глибокий вплив на мозок, серце, нирки, ендокринну систему, зокрема:

- підвищений ризик НЕК,
- гіпотермія, гіпоглікемія, нестабільна адаптація,
- довгострокові ризики нейрокогнітивного відставання.

Такі діти потребують делікатного підходу – і в дихальній підтримці, і в харчуванні, і в оцінці темпів розвитку.

3. Стать дитини

Цікаво, але *стать теж має значення*. За численними дослідженнями, *хлопчики мають гірший неонатальний прогноз*, особливо в екстремальних термінах.

Йдеться про:

- нижчу зрілість легеневої тканини;

- вищий ризик ІВК;
- меншу стійкість до сепсису.

Причини поки до кінця не зрозумілі, але цей фактор обов'язково враховується у клінічному прогнозуванні.

4. Інфекції та запальні стани під час вагітності

Однією з найсерйозніших умов, що передує дРПП, є **хронічне або гостре запалення навколоплідних оболонок**. Навіть без клінічних проявів, Відтак, велике значення має **внутрішньоутробне інфекційне запалення** – наприклад, хоріоамніоніт або субклінічний SIRS плода. Навіть без явної клініки у матері, **мікробна інвазія може запускати каскад подій**, що веде до передчасного запуску пологів і враження тканин плода, такі стани формують у дитини фонову **імунну активацію з цитокіновим стресом**, який значно ускладнює адаптацію після народження.

Наслідки:

- Ризик **поліорганної нестабільності** ще в перші години життя;
- Підвищена чутливість до вторинних інфекцій;
- Зростання частоти **bronхолегеневої дисплазії та некротизуючого ентероколіту**.

Особливо важливо враховувати **“стерильний” хоріоамніоніт**, який не супроводжується виявленням бактерій, але має клінічно значущі наслідки. В кожному разі, важливо не лише лікувати інфекцію, а й **усвідомлювати її відкладений вплив** – навіть якщо в момент народження симптомів немає.

5. Передчасний допологовий розрив плодових оболонок (ПДРПО)

ПРПО на термінах до 28 тижнів – серйозний фактор ризику, навіть якщо клінічного запалення не спостерігається. Тривале безводне існування плода призводить до:

- порушення формування легенів (гіпоплазія);
- підвищеного ризику інфікування;
- амніотичної компресії, контрактур кінцівок, деформацій.

Важлива тривалість безводного періоду: чим довше, тим більше зростає і ризик інфекцій, і складність післяпологової стабілізації.

6. Кесарський розтин чи вагінальні пологи?

Спосіб народження – ще один вагомий прогностичний фактор. Вибір між природними пологами і кесаревим розтином, наявність затяжного безводного періоду, потреба в реанімаційних заходах – усе це формує стартові умови життя для немовляти. Деякі неонатальні стани (наприклад, ГІЕ) частіше виникають при **тривалих або ускладнених природних пологах**, тоді як оперативне розродження може підвищити шанси на стабільний стан за умови:

- швидкого вилучення;
- збереження термального ланцюга;
- готовності неонатальної бригади до негайної стабілізації.

Але при **екстремому кесаревому розтині** без належної пренатальної підготовки ризику також значні – особливо, якщо не було проведено повного курсу профілактики РДС.

Потенційно несприятливі чинники:

- **екстремий кесарів розтин** на тлі гіпоксії чи хоріоамніоніту,
- **родова травма** (особливо при тазових передлежаннях),
- **відсутність антенатальної стероїдної профілактики**,
- **асфіксія** або потреба в глибокій реанімації після народження.

Важливо: кожен такий фактор має **накопичувальний ефект** – навіть якщо поодинокі не критичні, у сукупності з іншими він може істотно ускладнити адаптацію.

7. Стероїдна профілактика: фактор, що змінює гру

Антенатальне введення глюкокортикоїдів (бетаметазон, дексаметазон) – це одна з найкраще вивчених і найбільш ефектив-

них стратегій **зменшення тяжкості РДС, крововиливів, НЕК і смертності.**

Важливо:

- максимальний ефект – через 24–48 годин після курсу,
- ефективність зберігається до 7 днів,
- повторне введення – лише за показами, із балансом ризик/користь.

У дітей, які народилися **без попередньої стероїдної підготовки**, прогноз може бути суттєво гіршим – навіть при однаковому гестаційному віці.

8. Багатоплідна вагітність

Близнюки і трійні завжди мають **вищий ризик недоношеності**, затримки росту, що особливо актуально при монохоріальній плацентазії. Специфічним для багатоплідної вагітності є явище дискордантності – значної відмінності в вазі між плодами. У таких дітей частіше спостерігаються:

- гіпотрофія,
- гемодинамічні порушення,
- анемія або поліцитемія, особливо при синдромі міжблизнюкового перетікання.

При цьому **кожен плід у межах однієї вагітності може мати свою власну історію страждання.**

Для неонатолога це означає:

- **індивідуалізовану оцінку кожного немовляти**, навіть якщо гестаційний вік однаковий,
- уважність до «тихішого» близнюка, який не подає виражених ознак патології,
- потребу у розмежуванні впливів – не всі ускладнення є неминучими

Неонатальна стратегія тут потребує максимально персоналізованого підходу, оскільки діти в одній парі можуть мати кардинально різний прогноз.

9. Материнські чинники: хронічні захворювання, стрес, медичний супровід

Не можна оминати і ті умови, в яких формується вагітність. **Цукровий діабет, преєклампсія, тяжка анемія, аутоімунні захворювання** можуть впливати як на функцію плаценти, так і на здатність плода витримувати внутрішньоутробні стреси.

Ризики:

- хронічна гіпоксія,
- функціональна незрілість органів,
- зміщення нормальних траєкторій розвитку.

Також важливо враховувати рівень медичного супроводу вагітності, своєчасність скринінгів, доступ до інтенсивної перинатальної допомоги.

Коли ризик – не лише статистика, а підказка до дії

Кожен перинатальний чинник – від терміну до способу народження – додає до клінічної картини новонародженого **невидимий, але суттєвий шар інформації**. Це ті «деталі з минулого», які допомагають неонатологу зрозуміти, з чим саме має справу організм дитини, ще до появи перших симптомів.

Саме тому рання оцінка ризику – це швидше не формальні протоколи, а **емпатичне читання історії кожного немовляти**, вміння побачити в анамнезі передумови труднощів, які ще тільки можуть з'явитися.

Профіль ризику як інструмент командної взаємодії

Коли всі члени мультидисциплінарної команди (акушери, неонатологи, анестезіологи, медсестри) мають єдине бачення того, **який саме клінічний ризик має ця дитина**, – це дозволяє:

- швидше і точніше приймати рішення;

- адаптувати інтенсивність втручань до реальних потреб;
- уникнути як гіпердіагностики, так і зневаження загроз.

Наприклад, знання про внутрішньоутробну інфекцію дозволяє почати антибіотикотерапію одразу після народження, не чекаючи клінічних ознак. А затримка росту зменшує толерантність до об'єму рідини – і це важливо враховувати з перших годин життя.

У неонатології важливо не лише бачити те, що є, а **розуміти, звідки це взялося**. І тоді перед нами постає не просто дитина з діагнозом, а **немовля з конкретною історією – і з шансом на якісне майбутнє**, якщо ми відреагуємо вчасно, точно й з увагою до кожного «невидимого» чинника.

РОЗДІЛ 9

ПОСТНАТАЛЬНИЙ СУПРОВІД ТА ДОВГОТРИВАЛА ПІДТРИМКА ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Моделі постнатального спостереження: між стаціонаром і домом

Поява на світ дитини у гестаційний період до 28 тижнів – це не просто медичний факт, а початок тривалого і непростого шляху. Навіть після стабілізації в умовах неонатального інтенсивного догляду, малюк, народжений внаслідок дуже ранніх передчасних пологів, залишається вразливим – як фізіологічно, так і у сенсі майбутнього розвитку. Саме тому питання *постнатального спостереження* таких дітей виходить далеко за межі стандартної педіатричної практики.

Потреба у довготривалому супроводі: чому не можна просто "виписати додому"

Момент виписки з неонатального відділення – це не завершення лікування, а *початок нового етапу*, який вимагає продуманого, структурованого підходу. Особливої уваги потребують:

- *Дихальна система* – через високий ризик БЛД, повторних респіраторних інфекцій;
- *Неврологічний стан* – через незавершене формуван-

ня структур ЦНС, ризику, судомних розладів, моторної затримки;

- **Зоровий і слуховий аналізатори** – у зв'язку з ретинопатією недоношених, гіпоксично-ішемічним ураженням слуху;
- **Порушення харчування і росту** – через незрілість шлунково-кишкового тракту, складнощі з координацією смоктання, ковтання і дихання;
- **Психоемоційна взаємодія з батьками** – яка часто порушена внаслідок тривалого стресу й травматичного досвіду у відділенні інтенсивної терапії.

Усе це формує потребу не просто в «нагляді», а в інтегрованій моделі спостереження, що поєднує медичний, психологічний та соціальний компоненти.

Види моделей постнатального супроводу: міжнародний досвід

У світі сформувалося кілька моделей, як саме можна організувати нагляд за дітьми, народженими при дРПП:

Центри розвитку недоношених (Follow-Up Clinics)

Це мультидисциплінарні клініки, де дитина перебуває під наглядом:

- неонатолога;
- дитячого невролога;
- офтальмолога та отоларинголога;
- логопеда й ерготерапевта;
- психотерапевта (для батьків).

Така модель добре працює у США, Канаді, Німеччині, скандинавських країнах.

«Community-based» моделі

Супровід ведеться у закладах первинної ланки або мобільни-

ми бригадами вдома, з опорою на тренованих медсестер та соціальних працівників. Цей підхід поширений у Великій Британії та Нідерландах.

«Координатор випадку»

У деяких країнах (наприклад, Ізраїль, Франція) практикується модель, коли за кожною дитиною закріплюється координатор, який допомагає родині пройти весь шлях – від виписки до шкільного віку, поєднуючи в собі функції медичного навігатора і соціального посередника.

Українська реальність: між ентузіазмом окремих команд і відсутністю системності

В Україні питання постнатального спостереження дітей, народжених при дРПП, досі перебуває **на стику відповідальностей** – між неонатологією, педіатрією, сімейною медициною, а іноді навіть поза увагою системи. Після виписки із неонатального стаціонару багато родин залишаються наодинці з тривогами, недовірою до місцевої ланки допомоги й відчуттям, що «все найстрашніше ще попереду».

Типова ситуація: дитина з БЛД, зондовим годуванням і потребою в оксигенотерапії виписується у звичайну громаду, де немає педіатра, обізнаного в таких випадках. Родина змушена шукати фахівців самотужки – через знайомства, соціальні мережі, волонтерські проекти.

Що існує на сьогодні?

Попри складнощі, є **позитивні приклади**:

- **Деякі перинатальні центри (м. Львів, Київ, Дніпро)** впровадили власні моделі постнатального супроводу – на базі

«кабінетів недоношеної дитини» або у вигляді амбулаторних консультацій неонатолога після виписки.

- **Недержавні ініціативи**, такі як проекти підтримки «раннього втручання», створили локальні команди логопедів, ерготерапевтів і психологів, які залучаються до супроводу дітей з групи ризику.
- **Благодійні фонди** забезпечують медичне обладнання та тренінги для регіональних фахівців.

Однак ці зусилля мають **фрагментарний характер** і залежать від ентузіазму окремих лікарів чи підтримки донорів.

Основні виклики

- **Відсутність чіткої нормативної бази** щодо спостереження за дітьми, народженими до 28 тижнів.
- **Недостатній рівень підготовки первинної ланки** щодо особливостей ведення таких пацієнтів.
- **Обмежений доступ до вузьких спеціалістів** у сільській місцевості.
- **Психоемоційне вигорання батьків**, яке лишається поза полем зору медицини.
- **Відсутність системної координації** на рівні громади, закладу, регіону.

Складові сталої системи супроводу

Побудова ефективної моделі постнатального супроводу дітей, народжених при ДРПП, вимагає не лише нормативної бази, а й **зміни парадигми** – від «виписки, як завершення» до «виписки, як старту тривалого шляху розвитку». Ось основні елементи, які мають стати ядром такої системи:

Інтегровані мультидисциплінарні команди

Постнатальне спостереження має включати не лише педіатра, а й:

- дитячого невролога,
- логопеда,
- реабілітолога,
- медичну сестру з досвідом неонатального догляду,
- за можливості – психолога, координатора родини.

Команда повинна працювати злагоджено, з єдиним планом спостереження та розвитку.

Регіональна координація і маршрутизація

- Кожна громада чи область повинна мати **центр координації спостереження за недоношеними дітьми**.
- Необхідно створити **індивідуальні плани медичного супроводу** при виписці з неонатального стаціонару.
- Має бути **прозора система направлень і електронна взаємодія** між рівнями надання допомоги.

Освіта й підтримка родин

- Батьки мають отримати не лише інструкції, а й **інструменти самодопомоги**:
 - доступ до перевірених джерел інформації;
 - контакти фахівців;
 - можливість онлайн-консультацій;
 - участь у групах підтримки.

Не менш важливо – **зменшити відчуття ізоляції** та «покинутості» після виписки.

Законодавче закріплення статусу «дитини з групи ризику»

На рівні законодавства доцільно:

- Визначити чіткі **критерії тривалого спостереження** для дітей, народжених до 28 тижнів.

- Надати **державні гарантії доступу** до необхідних медичних та реабілітаційних послуг.
- Створити реєстр таких дітей з можливістю **довгострокового моніторингу результатів**.

Моделі постнатального спостереження дітей після дРПП – це більше, ніж клінічний процес. Це **мостик довіри між лікарем і родиною**, це **основа для збереження потенціалу кожної дитини**, це відповідальність системи, яка не закінчується за дверима відділення інтенсивної терапії.

Майбутнє таких дітей – не лише в руках неонатологів, а й у тому, як дбайливо й системно ми організуємо їх шлях після неонатального етапу.

Раннє втручання: програми супроводу в перші 6 місяців життя

Перші місяці життя для доношеної дитини – це час адаптації, розвитку зв'язку з батьками та поступового пізнання світу. Але для дитини, народженої при дуже ранніх передчасних пологах, – це період, який більше схожий на **другий шанс на життя**, на щоденну боротьбу за стабільність і поступове наближення до фізіологічних норм. Саме в ці перші 6 місяців – після виписки – закладається вектор усього подальшого розвитку. І тому поняття **«раннє втручання»** тут набуває особливої ваги.

Це не про лікування симптомів, а про **своєчасну підтримку функцій**, які ще не дозріли. Не про формальні консультації, а про **живу присутність фахівця поруч** – з дитиною і з родиною.

Що таке раннє втручання і чому воно критично важливе

Під раннім втручанням розуміють **комплекс міждисциплінарних заходів**, спрямованих на:

- розвиток моторних, когнітивних і комунікативних навичок;

- підтримку сенсорної інтеграції;
- профілактику порушень мовлення, емоційної регуляції;
- підтримку батьків у формуванні прив'язаності й компетентності.

Але найважливіше – це **вік, у який втручання починається**.

Дослідження показують: що раніше розпочато стимулювання розвитку, то вищий шанс, що мозок **знайде компенсаційні шляхи** навіть після значних перинатальних ушкоджень.

У немовлят до 6 місяців нейропластичність мозку залишається надзвичайно високою. У цей період одне правильне втручання – іноді важливіше за роки реабілітації згодом.

Ключові компоненти програм раннього втручання

Ефективна програма раннього втручання – це **не набір розрізнених послуг**, а чітко скоординована система підтримки, де кожен елемент має своє місце й мету. Особливо це стосується перших 6 місяців життя дитини після дРПП, коли кожен тиждень може стати визначальним.

Спостереження за розвитком і виявлення ризиків

- **Регулярна оцінка неврологічного статусу** (тонус, рефлекс, моторика).
- **Оцінка сенсорного розвитку** (реакція на звук, світло, дотик).
- **Скринінг мовленнєвих і когнітивних маркерів**.
- **Моніторинг показників росту** (вага, довжина, окружність голови – з урахуванням скоригованого віку).

Це допомагає вчасно виявити ознаки ЗРП (затримки розвитку) та відхилення, які можуть бути неочевидними на ранньому етапі.

Індивідуальні плани розвитку (ІПР)

Для кожної дитини, яка потребує втручання, команда фахівців розробляє **персоналізований план**, що включає:

- цілі розвитку на найближчі 1–3 місяці;
- види вправ чи стимуляцій;
- частоту відвідувань спеціалістів;
- залучення батьків у процес.

ІПР не є фіксованим документом – це *живий інструмент*, що змінюється відповідно до динаміки дитини.

Включення родини як ключового партнера

У програмах раннього втручання *батьки – не пасивні спостерігачі, а повноцінні учасники терапевтичного процесу*. Їх вчать:

- як правильно тримати, годувати й заспокоювати малюка;
- як виконувати прості стимулюючі вправи вдома;
- як розпізнавати сигнали стресу чи перевантаження;
- як підтримувати дитину під час сенсорних викликів (гучні звуки, світло, нові обличчя).

Усе це – не тільки про розвиток дитини, а й про *зміцнення батьківської впевненості*, що є критично важливим після досвіду неонатального стаціонару.

Команда фахівців

До мультидисциплінарної команди зазвичай входять:

- неонатолог / педіатр;
- дитячий невролог;
- логопед або фахівець із раннього мовленнєвого розвитку;
- фізичний терапевт або ерготерапевт;
- психолог (або фахівець із сімейного консультування).

В ідеалі, робота фахівців координується *єдиним клінічним куратором*, який відповідає за узгодженість підходів і спілкування з родиною.

Міжнародні моделі раннього втручання: від концепту до реальності

Світовий досвід показує, що найефективніші програми раннього втручання базуються на **інтеграції медичної, соціальної та освітньої складових**. Це дозволяє не просто зменшувати прояви порушень розвитку, а й **створювати умови для розкриття потенціалу кожної дитини**, незалежно від стартових обмежень.

США: система «Early Intervention Services»

Забезпечується на рівні кожного штату, фінансується з федерального бюджету та включає

- виїзні візити до дому;
- розробку індивідуального плану розвитку;
- залучення логопедів, ерготерапевтів, фізичних терапевтів, соціальних працівників.

Родина є активним учасником такої команди. Послуги надаються безоплатно дітям з ризиком порушення розвитку до 3 років.

Скандинавські країни

- Орієнтовані на **дуже ранній скринінг і дбайливу взаємодію з батьками**.
- Системи спостереження за недоношеними дітьми часто прив'язані до перинатального центру, що супроводжує родину до 2–3 років.
- Особлива увага – на **сенсорному розвитку, психоемоційній регуляції та взаємодії з матір'ю**.

Австралія

- Створено спеціальні центри раннього втручання для дітей із груп ризику, включно з екстремально недоношеними.
- Надається **супровід до початку шкільного віку**.
- Розвинута мережа тренінгів для батьків і фахівців.

Ситуація в Україні:

точкові ініціативи проти системних бар'єрів

Хоча концепція раннього втручання офіційно визнана й підтримується Міністерством охорони здоров'я України, реальність часто далека від бажаного.

Позитивні зміни:

- У низці регіонів (наприклад, Київ, Львів, Харків, Суми) реалізовано **пілотні проєкти** із залученням логопедів, психологів, спеціальних педагогів.
- Працюють **кабінети підтримки розвитку дитини**, здебільшого на базі перинатальних центрів або громадських організацій.
- Зростає усвідомлення серед лікарів та батьків, що чекати – небезпечно.

Але й проблем багато:

- **Недостатнє фінансування** й відсутність стабільної державної підтримки таких програм.
- **Кадровий голод** – не вистачає фахівців із підготовкою саме в ранньому втручанні.
- **Розрив між ланками системи**: дитина часто «випадає» після виписки, поки родина не знайде спеціалістів самостійно.
- **Нестача міждисциплінарного підходу** – фахівці працюють паралельно, а не спільно.

Українська перспектива:

як зробити раннє втручання сталою частиною системи

Нормативне закріплення послуги раннього втручання

- Необхідне **чітке включення послуги раннього втручання**

до переліку гарантованих державою медичних та соціальних послуг для дітей, народжених при дРПП.

- Визначення **індикаторів ризику**, за якими дитина автоматично потрапляє під нагляд мультидисциплінарної команди.

Підготовка фахівців і розвиток команд

- Впровадження програм **післядипломної освіти для неонатологів, логопедів, фізичних терапевтів і психологів** саме в контексті раннього втручання.
- Формування **команд на базі обласних лікарень і центрів реабілітації** із виїзною складовою.
- Запровадження моделі **клінічного координатора**, який супроводжує сім'ю з моменту виписки.

Освітня підтримка батьків

- Створення **національних рекомендацій для батьків** у форматі простих посібників, відеоматеріалів, онлайн-платформ.
- Підтримка батьківських ініціатив і груп, що об'єднують родини недоношених дітей.
- Визнання досвіду батьків як **цінного ресурсу** для формування політик і навчання спеціалістів.

Електронна система спостереження

- Розробка **єдиного цифрового маршруту дитини**, в якому фіксується медична історія, динаміка розвитку, заплановані інтервенції.
- Забезпечення **доступу фахівців різних ланок** до цієї інформації, включаючи первинну ланку.
- Забезпечення безперервності нагляду при зміні місця проживання родини.

Раннє втручання – це не додатковий бонус для родини з особливою дитиною. Це **ключова ланка в системі збереження по-**

тенціалу після дуже ранніх передчасних пологів. Це інвестиція не лише в здоров'я дитини, а й у психологічну стабільність батьків, зменшення інвалідизації, економічне навантаження на систему охорони здоров'я в майбутньому.

Коли перші шість місяців життя проходять не в ізоляції, а в теплій підтримці професіоналів – у дитини є шанс не просто вижити, а **розвинути в особистість, здатну долати обмеження.**

Розбудова системи спостереження та підтримки в Україні: проблеми, ресурси, перспективи

Після виписки з неонатального стаціонару дитина, народжена при дуже ранніх передчасних пологах, опиняється на порозі складного й часто невидимого шляху. Для родини це – початок нового періоду невизначеності: без щоденного моніторингу, апаратної підтримки, цілодобової присутності лікарів. А для самої дитини – перехід у середовище, яке не завжди готове її прийняти з урахуванням усіх медичних, емоційних і соціальних потреб. Саме тому **розбудова ефективної системи спостереження й підтримки після виписки – критично важлива** для довгострокового прогнозу.

Чому система спостереження важлива?

Недоношеність – це не етап, який минає із зростанням ваги чи завершенням кисневої підтримки. Це **тривалий стан підвищеного ризику**, який потребує системного підходу впродовж перших років життя:

- У більшості дітей після дРПП спостерігається підвищена ймовірність сенсорних, когнітивних, моторних, мовленнєвих порушень.
- Часто перші ознаки відхилень розвитку стають помітними не одразу, а лише через кілька місяців чи навіть років.

- Без спеціального спостереження родини часто самотужки намагаються зрозуміти, «чи все нормально», і втрачають час на раннє втручання.

Тому *продовження маршруту медичного супроводу* після неонатального періоду має бути не побажанням, а нормою.

Основні проблеми, з якими стикаються батьки та лікарі

Втрата наступності

Дитина виписується зі стаціонару – і дуже часто перестає бути пацієнтом для команди, яка її рятувала. У той же час *первинна ланка* – педіатр чи сімейний лікар – *не завжди має знання та досвід*, щоб супроводжувати дитину з екстремальною недоношеністю.

«Ми не знали, до кого йти після виписки. У поліклініці кажуть: “Вага добра – отже, усе гаразд”», – типова скарга батьків.

Нерівномірність доступу

У великих містах є окремі центри розвитку дитини, логопеди, фізичні терапевти. Але в сільській місцевості чи навіть райцентрах батьки залишаються без підтримки або змушені їхати за десятки кілометрів.

Відсутність чіткого алгоритму дій

У багатьох регіонах досі немає:

- затверджених протоколів спостереження за дитиною після дРПП;
- стандартів частоти візитів;
- алгоритмів скринінгу й моніторингу розвитку;
- визначення відповідального за координацію догляду.

Ресурси, на які вже можна спиратися

Попри всі складнощі, в Україні існують важливі точки опори,

які можуть стати основою для створення системи постнатального супроводу дітей після дРПП. Вони часто працюють локально або у форматі пілотних проєктів, проте їхній досвід – безцінний.

Базові ланки медичної системи

- **Педіатри первинної ланки** – ті, хто першими бачать дитину після виписки. Якщо вони мають належну підготовку, то можуть вчасно виявити ознаки затримки розвитку та направити до відповідних фахівців.
- **Неонатологи на амбулаторному етапі** – у деяких регіонах залишаються на зв'язку з родинами та ведуть «виписаних» пацієнтів до 12 місяців життя.

У Харкові, Дніпрі, Львові діють моделі, де дитина після дРПП не просто виписується, а переводиться в амбулаторну службу під кураторство спеціаліста.

Центри медико-соціальної реабілітації

- Працюють при великих лікарнях або як окремі структури.
- Мають фахівців із раннього втручання, логопедів, фізіотерапевтів, психологів.
- Декотрі з них вже впроваджують моделі міждисциплінарного супроводу.

Громадські ініціативи

Батьківські об'єднання, такі як «Ранні пташки», «Передчасно народжені», активно сприяють:

- поширенню знань;
- підтримці сімей;
- адвокації змін у політиках.

Проведення тренінгів, семінарів, марафонів підтримки – теж стає частиною суспільної трансформації.

Освітні ініціативи

В окремих регіонах започатковано курси для лікарів первинної ланки щодо ведення дітей із ризиком порушень розвитку. Тут проводяться тренінги з тем:

- нейророзвиткове спостереження;
- оцінка сенсомоторного профілю;
- інтерпретація коригованого віку.

Що заважає масштабуванню?

Попри наявність окремих позитивних практик, система досі не стала **масовою й системною**. Основні бар'єри:

Відсутність єдиної моделі супроводу

- Немає узгоджених національних маршрутів для дітей, народжених при дРПП.
- Не визначено, хто є основною контактною особою для родини після виписки.

Недостатнє фінансування

Послуги реабілітації або раннього втручання часто не покриваються програмами НСЗУ. Фахівці, що надають ці послуги, змушені працювати на ентузіазмі чи за рахунок грантів.

Брак міжсекторальної взаємодії

Служби охорони здоров'я, соціального захисту та освіти часто діють відокремлено. Відсутній механізм обміну інформацією між структурами.

Як побудувати систему, що справді працює?

Національний маршрут дитини після дРПП

- Створення єдиного клінічного маршруту – від виписки до 3-річного віку.

- Обов'язкове призначення відповідальної особи або команди для кожної дитини (наприклад, «координатор розвитку»).
- Затвердження протоколів частоти оглядів, скринінгів, напрямків до фахівців, з урахуванням скоригованого віку.

Інтегрована мультидисциплінарна модель

- Команди мають включати: педіатра, неонатолога, невролога, логопеда, фізичного терапевта, психолога.
- Має бути єдиний план підтримки, який оновлюється залежно від віку дитини.
- Використання спільного електронного інструменту (або платформи), до якого матимуть доступ усі члени команди.

Розширення мережі послуг у громадах

- Створення центрів розвитку дитини в кожному регіоні, де працює команда раннього втручання.
- Надання виїзної допомоги – особливо в сільській місцевості.
- Залучення місцевої влади до підтримки таких ініціатив: ресурсами, приміщенням, логістикою.

Підвищення кваліфікації фахівців

- Включення модуля про постнатальний супровід до курсів безперервного професійного розвитку лікарів.
- Проведення спеціалізованих шкіл і семінарів для фахівців первинної ланки.
- Підготовка кадрів нової формації – координаторів підтримки сім'ї.

Посилення ролі батьків

- Інформування родин про їхні права, можливості та маршрути допомоги.
- Залучення батьків до прийняття рішень щодо плану підтримки.
- Підтримка батьківських спільнот як частини системи, а не лише споживачів послуг.

Неможливо вимагати від родини, яка щойно пережила відділення неонатальної реанімації, бути експертами в розвитку, діагностиці, навігації по системі. Це завдання – **нашої спільної відповідальності**: лікарів, управлінців, педагогів, соціальних працівників. Дитина, яка пройшла через надскладний старт, заслуговує не просто на спостереження, **а на команду, яка бачить її можливості, а не лише ризики**.

Розбудова системи – це не лише питання протоколів та бюджетного фінансування. Це про довіру. Про зв'язок. Про віру в те, що навіть найменші пацієнти мають право на велике майбутнє – якщо поряд будуть дорослі, які не залишать їх самих на цьому шляху.

РОЗДІЛ 10

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ЗАГРОЗІ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Система перинатальної допомоги в Україні

Організація медичної допомоги вагітній жінці, яка опинилася на межі передчасного материнства, – це завжди більше, ніж сума клінічних дій. Це перевірка на узгодженість усієї системи: наскільки швидко спрацює маршрут, чи готова команда, чи є потрібне обладнання, чи вистачає навичок і співпраці. І врешті – чи не залишилися жінка сам-на-сам у найвразливіший момент.

В Україні система перинатальної допомоги пережила серйозну трансформацію протягом останніх двох десятиліть. Було створено трирівневу модель з концентрацією високоспеціалізованої допомоги в обласних і національних центрах. Було впроваджено стандартизацію протоколів. У багатьох закладах з'явилося сучасне обладнання, а команди пройшли міжнародне навчання. Але водночас – виникли й нові прогалини, на які раніше навіть не звертали уваги.

Нерівномірність ресурсів і доступу

Незважаючи на декларовану трирівневу систему, *реальний доступ до кваліфікованої допомоги залишається нерівномірним*. У сільських районах або малих громадах жінка з загрозою дРПП може опинитися за 100–200 км від найближчого центру III рівня. У

цей момент важливо не лише те, що їй кажуть лікарі – а те, **чи зможе вона туди дістатися**, чи буде транспортування безпечним, чи встигнуть її прийняти вчасно.

Проблема не лише в логістиці, а й у **відсутності єдиної системи координації** між закладами. Часто рятівним є не протокол, а жива телефонна розмова між лікарями, особисте знайомство, довіра.

Роль первинної ланки

Часто саме лікарка жіночої консультації або сімейний лікар першими виявляють ознаки загрози передчасних пологів. Але чи завжди вони мають достатньо знань і повноважень, щоб **ініціювати маршрутизацію**, викликати бригаду, активувати контакти з вищим рівнем допомоги?

У багатьох випадках **рішення приймається з затримкою**, бо на місцях не вистачає інструкцій або рішучості: «Почекаємо до ранку», «Може, мине» – ці фрази часом коштують надто дорого.

Маршрутизація пацієнток із загрозою дРПП: логістика, рівні, проблеми доступності

Коли мова йде про загрозу дуже ранніх передчасних пологів, час вимірюється не просто годинами – а втраченими можливостями кожної хвилини. У цій ситуації **система має працювати, як годинниковий механізм**: жодна ланка не повинна бути слабкою, жодне рішення – зволікаючим. І тут маршрутизація стає критичною: вона визначає, чи отримає жінка шанс на пролонгацію вагітності, а дитина – шанс на життя.

1. Теорія трьох рівнів

Формально в Україні функціонує система розподілу закладів охорони здоров'я за рівнями надання неонатальної та акушерської допомоги:

- **I рівень** – ведення фізіологічної вагітності;
- **II рівень** – допомога при ускладненій вагітності, пологах після 32 тижнів;
- **III рівень** – надання допомоги у випадках високого ризику, включно з передчасними пологами до 28 тижнів.

Проте на практиці:

- частина закладів *номінально належать до II рівня*, але не мають необхідного обладнання або спеціалістів;
- *не завжди чітко прописано, хто, коли і куди має транспортувати пацієнтку*;
- у деяких випадках жінку приймають на нижчому рівні лише тому, що немає вільних місць у вищому.

У таких ситуаціях «логістичне» рішення стає клінічно фатальним – дитина народжується там, де їй не можуть надати повноцінну допомогу.

2. Транспортування: від «швидкої» до реанімаційного кювету

Ще одна вразлива ланка – **транспортна готовність**. У багатьох областях:

- *відсутні спеціалізовані акушерські або неонатальні бригади*;
- «швидка» не має необхідного оснащення для перевезення вагітної з ризиком пологів у дорозі;
- *втрачається час на погодження переведення*, навіть у критичних випадках.

Крім того, **рішення про маршрутизацію часто залежить від суб'єктивної оцінки стану жінки**, а не від уніфікованого клінічного алгоритму.

3. Бар'єри доступності

Система не завжди враховує соціальні, географічні, фінансові фактори:

- Жінка з сільської місцевості може **не мати коштів на транспорт** або бути змушеною відмовитися від переїзду через догляд за іншими дітьми.

- В окремих регіонах **породілля не завжди має юридично оформлений маршрут**, і лікарі на місці бояться брати на себе відповідальність.

Іноді родина опиняється в ситуації, коли кожен день вагітності доводиться «випрошувати» – не через медичні показання, а через **непрацюючу логістику**.

Роль перинатальних центрів III рівня: обладнання, кадровий потенціал, показники ефективності

Перинатальні центри III рівня – це не просто заклади з сучасними реанімаційними відділеннями. Це місця, де щодня приймаються найскладніші клінічні рішення, де **в одну точку сходяться надії, страхи, досвід і технології**, а народження дитини на межі життєздатності стає не вироком, а шансом. Саме тут формується «останній рубіж» передчасних пологів – і саме від якості цього рубіжу залежить усе подальше життя немовляти.

1. Структура й оснащення: чи достатньо техніки – і чи вистачає персоналу?

Перинатальний центр III рівня має відповідати низці критеріїв:

- **Наявність багатопрофільної акушерсько-гінекологічної служби**, зокрема підрозділів інтенсивної терапії для вагітних;
- **Неонатальна реанімація з кювезами, апаратами ШВЛ, моніторингом життєвих функцій**, лабораторною підтримкою 24/7;
- **Команди, здатні діяти злагоджено та швидко**, включаючи анестезіологів, реаніматологів, логістів, лаборантів, середній персонал.

Але на практиці:

- **дефіцит медичних кадрів**, особливо медсестер, продовжує залишатися хронічною проблемою;
- навіть добре оснащені центри часто **виснажені перевантаженням** – надто мало рук на занадто багато передчасних пологів.

2. Показники ефективності: не лише виживання

Коли оцінюється ефективність центру, важливо дивитися не лише на *рівень виживання*, а й на:

- частоту *ускладнень у немовлят протягом перших тижнів*;
- частоту *переведення в інші установи*;
- *тривалість госпіталізації* та витрати;
- *якість комунікації з родиною* і супровід після виписки.

Багато з цих показників залишаються *невимірними або неструктурованими в національній статистиці*, тому навіть найкращі практики – часто локальні ініціативи, а не системні моделі.

3. Центри як лідери змін

Незважаючи на обмеження, *саме перинатальні центри III рівня найчастіше є точками інновацій*:

- Вони впроваджують програми сімейно-орієнтованої допомоги;
- Стають хабами для навчання лікарів із регіонів;
- Ініціюють наукові проекти й клінічні дослідження.

Ці заклади не лише рятують життя, а й формують *нову культуру допомоги*, де дитина – не просто пацієнт, а головний сенс кожного зусилля.

Забезпечення безперервності допомоги: від «швидкої» до неонатального відділення

В реаліях загрози передчасних пологів на ранніх термінах *кожен етап надання медичної допомоги – критично важливий*. Іноді навіть правильно заповнена форма направлення чи наявність вільного інкубатора в реанімації може означати різницю між життям і втратою. Але ключ до ефективної взаємодії – у безперервності, коли не просто передають пацієнтку, а супроводжують її клінічну історію, потреби і ризики між усіма ланками.

1. Початкова ланка – транспорт

Ми звикли сприймати медичне транспортування як логістичну

послугу. Насправді ж **перевезення вагітної з загрозою передчасних пологів – це високоспеціалізована допомога:**

- Потрібні бригади, навчені стабілізувати стан матері;
- Необхідні рішення про введення токолітиків, антибіотиків, глюкокортикоїдів – ще до приїзду до стаціонару;
- Важливо уникнути пологів у дорозі – одна з найнебезпечніших ситуацій.

Але реальність така, що **часто медики «швидкої» мають обмежені повноваження або недостатню підготовку**, щоб повноцінно діяти в таких умовах.

2. Приймальне відділення

У перинатальних центрах приймальне відділення має бути більше, ніж кімнатою для паперів:

- Це місце **триажу** – клінічної оцінки ризиків, визначення ургентності, включення протоколів;
- Місце **комунікації з жінкою**, де перші хвилини визначають її сприйняття всієї подальшої госпіталізації;
- Тут важливо зберегти **континуїтет** – не починати все з нуля, а діяти, спираючись на попередні дані, направлення, історію.

На жаль, через брак часу або перевантаження персоналу ці аспекти часто ігноруються, і допомога стає епізодичною.

3. Взаємодія команд: акушери, неонатологи, реаніматологи

Жінка, в якій може народитися дитина вагою менше 1000 грамів, має бути **в епіцентрі командної роботи:**

- Акушер вирішує – пролонгація чи підготовка до пологів;
- Неонатолог готує умови прийому новонародженого;
- Анестезіолог забезпечує безпечні умови розродження;
- Психолог або медсестра – допомагає зменшити тривогу родини.

І коли ця взаємодія відбувається не «в останній момент», а з моменту госпіталізації – це і є приклад якісної, безперервної допомоги.

Неонатальний компонент у структурі акушерської допомоги: синхронізація команд

У випадку загрози дуже ранніх передчасних пологів, коли мова йде про терміни 24–28 тижнів, неонатолог не просто «підключається» на момент народження. Він має бути присутнім у процесі з самого початку – ще до того, як розродження стало неминучим. У цьому й полягає справжня інтеграція неонатального компоненту в структуру акушерської допомоги.

1. Планування народження екстремально недоношеної дитини

Кожне народження на такому терміні – це *клінічний проєкт*, який вимагає:

- узгодженого сценарію дій (родорозв’язання, реанімація, переведення);
- спільного консилиуму щодо підготовки до пологів (медикаментозної, психологічної, логістичної);
- визначення чіткої ролі кожного члена команди – *до, під час і після* народження.

Саме перинатальний консилиум, до якого входять акушери, неонатологи, анестезіологи, реаніматологи, є інструментом інтеграції і запорукою послідовності.

2. Реанімаційна готовність

Часто народження дитини вагою 600–900 грамів супроводжується емоційною нестабільністю серед персоналу – навіть досвідченого. І це нормально, якщо не уникати цього, а працювати над командною впевненістю:

- Спільні навчання, тренінги, симуляції створюють відчуття підготовленості;
- Стандарти дій у родзалі дають змогу зменшити стресові рішення;
- Чітке визначення етапів допомоги (від прийому до стабілізації в кюветі) дозволяє уникнути хаосу.

Дитина не має відчувати тривогу персоналу. Вона має стати об'єктом впевненої, організованої турботи.

3. Спільне прийняття рішень – не лише про клініку

Іноді постає питання: чи доцільно інтенсивне втручання в кожному конкретному випадку? Як діяти, коли прогнози сумнівні? Тут важлива:

- **наявність єдиної етичної позиції**, сформованої ще до настання кризової ситуації;
- **залучення родини** до процесу обговорення (з повагою, тактом і доступною мовою);
- **неонатолог як комунікатор**, не лише лікар, а й партнер для матері та акушера.

Синхронізована команда – це не просто ті, хто діє разом, а ті, хто **розуміє один одного без зайвих слів**, бо готується до цього заздалегідь.

Організаційно-правові аспекти надання допомоги: нормативна база, стандарти, міжнародний досвід

Надання медичної допомоги при загрозі дуже ранніх передчасних пологів – це не лише клінічна справа. За кожним діагнозом, кожним введеним препаратом чи кожним рішенням стоїть **система норм**, що має як підтримувати лікаря, так і захищати пацієнта. Але чи завжди ця система працює так, як повинна? І чи не створює вона бар'єрів там, де має відкривати можливості?

1. Наявна нормативна база

В Україні існує низка документів, які регламентують акушерську й неонатальну допомогу:

- Накази МОЗ України щодо маршрутів пацієнтів, критеріїв ризику, переліку медичних послуг;
- Протоколи, що визначають підходи до пролонгації вагітності, ведення пологів, догляду за недоношеними дітьми.

Сильні сторони:

- Чітка структуризація рівнів допомоги;
- Визначення критеріїв скерування жінки до спеціалізованого центру;
- Базові алгоритми реанімаційних заходів для новонароджених.

Втім, залишаються проблеми:

- **Недостатня деталізація для граничних клінічних ситуацій**, зокрема у термінах 22–26 тижнів;
- Відсутність гнучкості у випадках, коли **неможливо дотриматися ідеального маршруту**;
- Протоколи часто не передбачають варіативності з урахуванням індивідуальної ситуації чи ресурсів конкретного закладу.

2. Міжнародні підходи: чого можемо навчитися

У світі існує декілька моделей організації допомоги при загрозі дРПП:

- У Великобританії – мультидисциплінарні команди з ранньої ідентифікації ризику, які ведуть пацієнтку до народження дитини й далі;
- У Німеччині – гнучке рішення про госпіталізацію до центрів вищого рівня вже при загрозі пологів до 32 тижнів;
- У Канаді – розширена роль медичних сестер та midwives у первинній ланці, що знижує затримки з перенаправленням.

Більшість розвинених систем передбачає:

- **Можливість варіативного прийняття клінічного рішення** в межах протоколу;
- **Чітке юридичне покриття дій лікаря**, навіть у випадках відхилення від «стандартного маршруту», якщо це виправдано клінічно;
- **Підтримку родини на всіх етапах**, не лише як учасника, а як повноправного партнера.

3. Що потребує змін в Україні?

- **Актуалізація протоколів** з урахуванням новітніх рекомендацій WHO, ESPGHAN, ACOG;

- Введення механізмів оцінки якості допомоги, які виходять за межі статистичних звітів (наприклад, індикатори досвіду пацієнтів);
- Захист клініцистів, які змушені приймати складні рішення в умовах невизначеності;
- Формування нормативної бази для підтримки сім'ї, зокрема права на психологічну допомогу, інформовану згоду в складних ситуаціях, участь у прийнятті рішень.

Організація медичної допомоги при загрозі дуже ранніх передчасних пологів

Цей розділ розкрив багатовимірну структуру надання допомоги в умовах одного з найскладніших викликів у перинатальній медицині – загрозі дуже ранніх передчасних пологів. Ми побачили, що справжня ефективність медичної системи вимірюється не лише клінічними показниками, а й глибиною командної взаємодії, послідовністю дій, людяністю рішень.

Ключові акценти:

- **Маршрутизація та логістика** мають бути не лише адміністративними, а й клінічно вмотивованими.
- **Безперервність допомоги** – це не просто передача пацієнтки, а об'єднаний шлях усіх залучених фахівців.
- **Інтеграція неонатального компоненту** – фундамент якісного прогнозу.
- **Нормативна база** має захищати лікаря та підтримувати пацієнта, а не навпаки.
- **Регіональні ініціативи** можуть бути каталізаторами національних змін, якщо їх правильно підтримати.

І головне – організація допомоги в цьому контексті стає не стільки медичним, скільки **гуманітарним питанням**, що торкається гідності, вибору, турботи й професійної відповідальності.

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. Револьюційний 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., Говсєєв, Д., Процик, М. Розбіжності у показниках ротаційної тромбеластометрії 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. Вістник проблем біології і медицини. 2023. 1 (168):352-359 DOI: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, Vercruysse 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. Choriodecidual 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*. 2023.13;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
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, Carteau 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., Pratorcorona 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
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, Roeher 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
- 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.Joba 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, Chaemsaitong 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
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. Leitch 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, Govsieiev DO, Zahorodnia OS. Tocolytic therapy safeness 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
- 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(12):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
- 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
- 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.Piriyaopokin 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.Poletti 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(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(13):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://id-press.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 at 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
- 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, Ghomari A. Progesterone and fetal-neonatal neuroprotection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:50-61. doi: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
- 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, Halmesmäki 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

